MIRCEA GEORMĂNEANU

pediatrie

EDITURA DIDACTICĂ ȘI PEDAGOGICĂ
BUCUREȘTI-1978

PREFAȚĂ

În anul 1965 a apărut în Editura Didactică și Pedagogică din București manualul Pediatria. *Elaborat de un colectiv valoros, sub redacția prestigioasă a prof. dr. Alfred D. Rusescu — eminentă personalitate a pediatriei contemporane — acea lucrare s-a bucurat de un binemeritat succes și a coincis, în etapa respectivă, exigențelor unei nstruiri corespunzătoare a studenților și medicilor tineri.*

În ultimii ani, pediatria a înregistrat multe și importante „mutații" de conținut. Consolidarea concepției integrative în asistența copilului, orientarea profilactică tot mai pregnantă a pediatriei, interferențele medico-sociale, deplasarea unor preocupări terapeutice spre latura profilactică și/sau de recuperare sînt numai cîteva exemple. Dacă ar fi să definim Pediatria am spune că este o specialitate medicală, curativă și profilactică, adresată copilului încă din momentul stabilirii oportunității purtării sarcinii (gestației) și desfășurată apoi pe toată perioada de viață, pînă la vîrsta de adult. Adică pînă în momentul cînd individul a ajuns într-un stadiu în care dezvoltarea fizică și mintală, precum și „sensul" social au devenit optime.

Așa cum am subliniat și în alte ocazii, „teritoriul" pediatriei, ca disciplină de învățămînt și specialitate de asistență medicală, este deosebit de mare și „granițele" sale cu alte specialități, atît de întinse, încît pediatrul se află în imposibilitate de a le parcurge singur. Colaborarea cu aceste discipline „de graniță" devine „inevitabilă" și reflectarea pozitivă a acestei necesități am evidențiat-o în repetate rînduri în cuprinsul prezentei lucrări.

Sarcina de a elabora o carte de pediatrie este, astfel, deosebit de grea. Sprijinit de un colectiv în care tinerețea nu lipsită de experiență, nivelul superior al pregătirii profesionale și ideologice și dorința ambițioasă de a fi folositor se înmănunchează armonios, m-am străduit să convertesc strădania în realizare practică și să sintetizez într-un volum relativ mic un material deosebit de vast, contribuind, împreună cu acest colectiv, la integrarea învățămîntului cu cercetarea științifică și acordarea asistenței medicale, la modernizarea în conținut și formă a învățămîntului de pediatrie.

Prof. dr. **Mircea Geormăneanu**

CUPRINS

Cap. I — Scurtă introducere în pediatrie. *M. Geormăneanu* 11
  Natalitatea şi sportul natural al populaţiei 11
  Mortalitatea infantilă 13
  Pediatrie preventivă 14
    Profilaxie prenatală 14
    Profilaxie postnatală 17
  Forme particulare de tratament 19
Cap. II — Patologia condiţionată (indusă) prenatal . *M. Geormăneanu, Cornelia Geormăneanu* 20
  Boli ereditare 20
    Galactozemia (intoleranţa la galactoză) 26
    Fenilcetonuria (oligofrenia fenilpiruvică)) şi hiperfenilalaninemiile 28
  Aberaţii cromozomice 30
  Embriopatii şi fetopatii 30
    Embriopatia rubeolică (rubeola congenitală) 42
    Sifilisul congentital (fetopatia luetică) 44
    Boala congenitală cu incluzii citomegalice 44
Cap. III — Patologia nou-născutului. *M. Geormăneanu* 48
  Nou-născutul cu risc mare 48
    Greutatea mică la naştere 49
      Prematuritatea prin gestaţie scurtă 50
      Nou-născutul cu greutate mică la naştere (dismaturul) 55
    Postmaturul 55
    Sindromul disfuncţiei placentare 55
    Apneea (asfixia) la naştere 55
  Insuficienţa (detresa) respiratorie a nou-născutului 59
    Detresa respiratorie idiopatică 59
    Pneumonia infecţioasă (bacteriană) postnatală 65
    Fibroza pulmonară interstiţială a prematurului 65
  Leziuni obstetricale periferice 65
  Encefalopatia traumatică 66
  Patologia ombilicului 68
  Boli ale pielii şi ţesutului subcutanat 69
    Eritemul toxic al nou-născutului 69
    Milium facial 69
    Infecţiile pielii 69
  Tulburări digestive 70
    Vărsăturile 70
    Moniliaza orală 71
    Diareea epidemică a nou-născutului 71
    Constipaţia 71
  Icterele cu debut precoce (hiperbilirubinemia) 72

Icterul fiziologic (hiperbilirubinemia tranzitorie neonatală) ... 75
Hiperbilirubinemia neconjugată a nou-născutului ... 76
Ictere enzimatice hepatice ... 76
Ictere hemolitice ... 78
Eritroblastoza fetală ... 78
Boala hemolitică prin incompatibilitate A—B ... 82
Encefalopatia bilirubinică ... 82
Sindromul hepatitei neonatale ... 84
Icterele obstructive ... 85
Hiperbilirubinemii conjugate neinfecţioase ... 86
Trombocitopatii neonatale ... 86
Boala hemoragică primară şi diateza hemoragică secundară a nou-născutului ... 87
Coagularea intravasculară diseminată ... 90
Şocul la naştere ... 90
Tulburări metabolice ... 90
Tulburări endocrine ... 92
Infecţiile neonatale ... 94

Cap. IV — Boli carenţiale la sugar şi copilul mic. *M. Georgmăneanu* ... 100

Rahitismul prin carenţă de vitamină D ... 100
Anemia prin deficit de fier ... 106
Distrofia (hipotrofia) şi malnutriţia ... 110

Cap. V — Boli de piele. *M. Georgmăneanu, N. Iagăru* ... 120

Bolile de piele ale nou-născutului ... 120
Infecţiile pielii la sugar şi copil ... 121
Infecţii streptococice şi stafilococice ... 121
Infecţii cu *Pseudomonas* ... 123
Infecţii fungice ... 123
Infestări parazitare ... 125
Dermatoze alergice ... 126
Dermatoze buloase ... 134
Anomalii ale cheratinizării ... 135
Anomalii de pigmentare ... 138
Anomalii de dezvoltare a pielii ... 138
Acneea vulgară ... 139

Cap. VI — Boli mezenchimale, boli ale complexelor imune, boli de colagen ... 141

Reumatismul articular acut poststreptococic (RAA). *M. Georgmăneanu, Anneliese Roşianu-Walter* ... 141
Artrita reumatoidă. *M. Georgmăneanu* ... 152
Lupusul eritematos diseminat (LED) *M. Georgmăneanu, Carmen Ciofu* ... 158
Dermatomiozita şi polimiozita ... 164

Cap. VII — Boli ale oaselor. *M. Georgmăneanu, N. Iagăru* ... 168
Anomalii osoase generalizate ... 168
Anomalii osoase localizate ... 175
Anomalii ale extremităţii cefalice ... 175
Anomalii toracice ... 179
Anomalii vertebrale ... 179
Anomalii pelviene ... 181
Anomalii ale extremităţilor ... 183

- Osteocondroze juvenile 185
- Boli osoase dobîndite 188

Cap. VIII — Boli respiratorii. *M. Georgmăneanu* 191

- Infecții ale căilor aeriene superioare. *M. Georgmăneanu, I. Cernătescu* 191
  - Rinofaringita acută (guturaiul comun) 191
  - Adenoidita acută, subacută şi cronică 192
  - Rinite şi sinuzite 194
  - Angina (faringita acută, faringoamigdalita acută) 195
  - Amigdalita cronică hipertrofică 197
  - Otita medie acută 197
  - Mastoidita (antrita) 199
  - Laringita acută 201
- Obstrucțiile bronşice localizate. *M. Georgmăneanu* 203
- Bronşiectazia 204
- Astmul bronşic. *M. Georgmăneanu, Anneliese Roşianu-Walter* 206
- Bronşiolita acută. *M. Georgmăneanu* 218
- Pneumonia interstițială acută virotică 219
- Pneumonia pneumococică 220
  - Pneumonia lobară şi pneumonia segmentară pneumococică 220
  - Pneumonia lobulară (bronhopneumonia) 222
- Pneumonia stafilococică 224
- Tratamentul pneumoniilor 227
- Abcesul pulmonar 230
- Pneumonia alveolointerstițială cu *Pneumocystis carinii*. *M. Georgmăneanu, I. Gherghina* 232
- Alte pneumopatii. *M. Georgmăneanu* 238
  - Fibroza pulmonară idiopatică difuză (sindromul Hamman-Rich) 238
  - Hemosideroza pulmonară 238
- Atelectazia 239
- Emfizemul plumonar 241
- Pleureziile 244

Cap. IX — Boli ale aparatului cardiovascular. *M. Georgmăneanu, V. Toderan* 246

- Miocardita 246
- Endocardita 250
- Fibroelastoza endocardică 251
- Pericardita 254
- Tulburări ale frecvenței, ritmului şi conducerii inimii 256
- Boli congenitale stucturale ale inimii 262
  - Cardiopatii cianogene 262
    - Tetrada Fallot 262
    - Alte cardiopatii cianogene 264
  - Cardiopatii necianogene 266
    - Defecte septale ventriculare 266
    - Defecte septale atriale 268
    - Persistența canalului arterial 270
    - Malformații cu obstrucția fluxului sanguin în inima dreaptă 271
    - Malformații cu obstrucția fluxului sanguin în inima stîngă 272
- Insuficiența cardiacă 274
- Insuficiența circulatorie periferică 278

Cap. X — Boli ale aparatului digestiv. *M. Georgmăneanu* 284

- Boli diareice acute 284
  - Diareea acută neetichetată etiologic 286

Diareea prin infecții bacteriene enterale 291
Diareele parazitare 293
Diareea produsă de antibiotice 294
Diareea parenteral-infecțioasă 294
Sindromul colonului iritabil 295
Toxicoza de exsicație (de cauză digestivă) 295
Sindromul de malabsorbție 302
Fibroza chistică. *M. Georgmăneanu, Carmen Ciofu* 307
Boala celiacă *M. Georgmăneanu* 315
Malabsorbția lactozei 318
Malabsorbția zaharozei și izomaltozei 319
Malabsorbția glucozei și galactozei 320
Enteropatia cu pierdere de proteine 320
Sensibilitatea la proteinele laptelui de vacă 321
Malformațiile și malfuncțiile esofago-cardio-tuberozitare 321
Hernia diafragmatică congenitală 323
Stenoza hipertrofică congenitală a pilorului 323
Megacolonul 327
Invaginația intestinală (intussuscepția) 329
Durerea abdominală recurentă 331
Boala peptică 332
Parazitoze intestinale 333
Hepatita cronică 334
Ciroza 342
Ciroza postnecrotică 345
Ciroza biliară 346
Deficiența de alfa-1-antitripsină 348
Boala hepatică cronică prin alte tulburări metabolice 350
Sindromul Reye 353
Cap. XI. — Boli ale aparatului renourinar. *M. Georgmăneanu* 355
Glomerulonefrite 355
Nefropatii acute 358
Glomerulonefrita acută poststrptococică 358
Glomerulonefrita rapid progresivă 371
Nefrita din purpura Henoch-Schönlein 371
Nefropatii recurente 373
Nefropatia mesangială IgA—IgG 373
Nefropatii persistente 373
Nefropatii cu celularitate mesangială, neclasificate 374
Sindromul nefrotic 375
Sindromul nefrotic cu leziune minimă 377
Infecția tractului urinar. *M. Georgmăneanu, Micaela Bădulescu* 387
Insuficiența renală acută 400
Cap. XII — Boli hematologice. *M. Georgmăneanu* 410
Anemii 410
Anemia „fiziologică" a sugarului 310
Anemia microcitară prin deficit de fier 411
Anemii hemolitice 411
Anomalii ale membranei eritrocitare 411
Sferocitoza ereditară 411
Tulburări ale glicolizei eritrocitare 412

- Anemia Cooley 414
- Alte talasemii 418
  - Talasemia minor 418
  - Talasemia intermedia 418
- Anemii hemolitice prin incompatibilitate fetomaternă 418
- Anemii hemolitice dobîndite 418
  - Anemia hemolitică dobîndită acută (Lederer) 418
  - Sindromul hemolitic-uremic 418
  - Anemia hemolitică autoimună 420
- Diateze hemoragice 421
  - Purpura trombocitopenică idiopatică acută (PTIA) 421
  - Purpura vasculară Henoch-Schőnlein (purpura reumatoidă) 423
  - Hemofilia A 425
  - Coagularea diseminată intravasculară. *M. Geormăneanu Carmen Ciofu* 428

Cap. XIII — Boli neoplazice. *M. Geormăneanu, Carmen Ciofu* 433

- Particularități ale cancerului la copil 433
- Leucemii 435
  - Leucemii acute 435
    - Forme citologice de leucemie acută 437
    - Tratamentul leucemiilor acute 439
      - Tratamentul leucemiei acute limfocitare (LAL) 440
      - Tratamentul leucemiei acute mielocitare (LAM) și al formelor monocitare (histiocitare) 444
  - Leucemia mielocitară cronică 444
    - Tratamentul leucemiei mielocitare cronice 445
- Limfoame maligne 445
  - Boala Hodgkin (limfoame hodgkiniene) 445
  - Limfoame nehodgkiniene 448
- Tumori cerebrale 450
  - Tumorile fosei posterioare (infratentoriale) 451
  - Tumorile supratentoriale 453
- Neuroblastomul (neuroblastoma sympaticum) 454
- Tumora Wilms (nefroblastomul) 458
- Hepatoamele 461

Cap. XIV — Boli endocrine și/sau metabolice. *M. Geormăneanu, I. Cernătescu* 463

- Hipotiroidismul congenital (cretinismul) 463
- Hiperplazia congenitală a suprarenalelor 464
- Diabetul zaharat (diabetes mellitus) 466
- Tetania 471
  - Hipoparatiroidismul (tetania hipocalcemică cronică) 474
- Hipercalcemia. *M. Geormăneanu Carmen Ciofu* 474
- Hipoglicemia *M. Geormăneanu, I. Cernătescu* 476
  - Glicogenoza tip I (boala v. Gierke) 479
- Boli de stocare (tezaurismoze) 483
  - Mucopolizaharidoze 483
  - Mucolipidoze 486
  - Sfingolipidoze 487

Cap. XV — Boli imunodeficitare. *M. Geormăneanu, I. Gherghina* 490

- Boli imunodeficitare primare, idiopatice 490
  - Boli ale imunității celulare specifice, timo-dependente 490

- Boli ale imunității umorale specifice, timo-independente 491
  - A — și hipogammaglobulinemii 491
  - Disgammaglobulinemii 493
- Boli imunodeficitare combinate 494
- Boli ale imunității nespecifice celulare 495
- Boli imunodeficitare ale țesutului limfoid și mieloid 497

Cap. XVI — Boli ale sistemlui nervos și muscular. *M. Geormăneanu, N. Chivulescu* 498

- Neuroinfecții acute 498
  - Encefalite acute 498
  - Meningite bacteriene 500
- Convulsiile 505
- Encefalopatii cronice (paralizii cerebrale) neprogresive 513
- Sindromul de hipotonie persistentă 515
- Sindromul de hipertensiune intracraniană 523
- Retardul mintal 526

Anexă 528

- Creșterea și dezvoltarea. *M. Geormăneanu, Anneliese Roșianu-Walter* 528
- Valori biochimice și hematologice în sîngele periferic 534
- Constante urinare 540
- Constante ale lichidului cefalorahidian 541
- Constante cardiorespiratorii 542
- Alimentație 543
- Index terapeutic 548
- Criterii generale de diagnostic în intoxicații acute. *M. Geormăneanu, I. Gherghina* 559
- Indicații generale de tratament în intoxicații acute 561

Bibliografie 564

Capitolul I

SCURTĂ INTRODUCERE ÎN PEDIATRIE

Pediatrie *(pais, paidos:* copil; *iatros:* medic*)* înseamnă medicină de copii. Principalele particularităţi fiziopatologice ale vîrstei copilăriei: rapiditatea creşterii, instabilitatea homeostaziilor, imperfecţiunea funcţiilor de apărare şi tendinţa la generalizare a reacţiilor postagresive, imaturitatea neurologică, eforturile de adaptare solicitate de trecerea de la viaţa intrauterină la cea extrauterină şi de la alimentaţia transplacentară la cea orală (naturală sau artificială), caracterul autolimitat al multor boli ale copilăriei, specificitatea unor boli — au făcut necesară dezvoltarea pediatriei ca disciplină medicală de-sine-stătătoare.

Domeniul pediatriei este mare şi complex, graniţele sale cu alte specialităţi fiind neobişnuit de întinse. Pediatria nu este numai o disciplină medicală adresată copilului (în sensul *curativist* al activităţii medicale). În concepţia modernă, medicul pediatru este principalul consilier al familiei în problemele *reproducerii* (contribuie la stabilirea oportunităţii sarcinii şi naşterii). În afară sau alături de activitatea curativă, medicul pediatru trebuie să practice o *profilaxie* pre- şi postnatală competentă, să se preocupe de procedurile de *reabilitare* a invalidităţii, handicapului biologic sau sechelelor, să efectueze *educaţia sanitară* a populaţiei (a mamelor, în special), să cunoască în profunzime condiţiile de *mediu, familiale* şi *socio-economice* în care se dezvoltă copilul, să folosească toate mijloacele aplicabile pentru ameliorarea stării de sănătate şi mărirea performanţelor fizice şi intelectuale ale individului. Aceasta este pe scurt *vocaţia socială* şi *finalitatea practică a pediatriei.*

Natalitatea şi sporul natural al populaţiei

Global, pe întreaga noastră planetă, reproducerea continuă să fie rapidă. Actuala hartă demografică a lumii are însă o mare diversitate. Alături de regiuni dens populate există zone cu un număr mic de locuitori în raport cu suprafaţa teritoriilor respective şi a resurselor economice.

Planificarea familiei şi *dezvoltarea populaţiei* au un conţinut diferenţiat. În unele ţări se pune problema limitării numărului de naşteri şi a decelerării, iar în altele, pe prim plan se află necesitatea stimulării natalităţii şi creşterii sporului natural. O natalitate de 50‰ şi un spor natural al populaţiei de 30‰[1] ar necesita importante investigaţii demografice care pot depăşi posibilităţile unei ţări nedezvoltate. Dimpotrivă, în ţările dezvoltate sau în curs de dezvoltare (dacă există tendinţa scăderii sporului natural) trebuie depuse eforturi complexe (materiale, sociale, cultural-educative, psihomedicale, juridice) pentru a menţine cel puţin o reproducere simplă a populaţiei şi a înlătura riscul perturbării fundamentale a structurii pe grupe de vîrstă a populaţiei, răsturnării piramidei vîrstelor, dezechilibrării raportului dintre populaţia productivă, pre- şi postproductivă, îmbătrînirii populaţiei şi creşterii indicelui de dependenţă. Indicele brut de reproducere este un indicator complex, care arată în ce măsură generaţia actuală de femei fertile va fi înlocuită de noua generaţie de fetiţe. Un indice unitar traduce o reproducere simplă, un indice supraunitar, o reproducere lărgită, în timp ce un indice subunitar nu asigură nici măcar reproducerea simplă. Se apreciază[1] că o natalitate de cel puţin 20‰ şi un spor natural de minimum 10‰ asigură în aceste ţări un bun echilibru demografic, evită atît acceleraţia cît şi deceleraţia rapidă (ultima, prin scăderea fertilităţii şi natalităţii) şi realizează o dinamică favorabilă a reproducerii.

---

[1] În anul 1975, de exemplu, natalitatea a înregistrat pe întregul continent african 46‰, iar sporul natural al populaţiei 27‰.

În ţările în care s-au manifestat tendinţele unei *tracţiuni negative* asupra natalităţii au acţionat şi următorii factori (izolat sau în asociere): reducerea *nupţialităţii;* contractarea unui număr mare de căsătorii *după vîrsta de 25 de ani* cînd, pentru femeie, fertilitatea începe să scadă (fertilitatea feminină se consideră maximă între 20 şi 24 de ani); numărul mare de *divorţuri*; dorinţa unor familii de a nu-şi diminua *bunul trai* prin creşterea unui număr mare de copii; liberalizarea întreruperii cursului normal al sarcinii (practicarea avortului chirurgical la cerere). Un rol în scăderea natalităţii în ţările dezvoltate a fost atribuit, de asemenea, *urbanizării intense*[2], prelungirii duratei de şcolarizare a femeii şi modificării *rolului social* al femeii, devenită factor activ în producerea bunurilor materiale şi spirituale ale societăţii. Aceste ultime trei tendinţe sau realităţi sociale sînt, însă, fenomene necesare ale lumii contemporane, atribute ale dezvoltării societăţii şi civilizaţiei şi — în contextul unei politici demografice judicioase — nu influenţează negativ creşterea natalităţii.

În privinţa avortului chirurgical, acordul este unanim că acesta reprezintă un act cu consecinţe sociale (reducerea natalităţii şi a sporului natural al populaţiei) şi biologice dramatice. Efectele *negative* ale legalizării avortului chirurgical la cerere pot fi sintetizate astfel: *agresiune* biologică asupra mamei şi produsului de concepţie[3], generarea *libertinajului*, scăderea vertiginoasă a *natalităţii*, riscul *neasigurării* chiar şi a *reproducerii* simple, scăderea considerabilă a *sporului natural* al populaţiei, scăderea numerică relativă a populaţiei globului pe *naţionalităţi*, răsturnarea *piramidei* vîrstelor şi îmbătrînirea populaţiei[4]. Dacă avortul chirurgical, ca instrument de planificare a familiei trebuie să fie complet eliminat, el este departe de a reprezenta o soluţie optimă şi pentru cazurile în care contraconcepţia este o necesitate de ordin medical.

În sfîrşit, o importanţă covîrşitoare asupra natalităţii o au *factorii psiho-sociali*, nivelul *conştiinţei* genitorilor, eliberarea actului reproducerii de caracterul strict *instinctual* şi devenirea sa voluntară şi conştientă, dezvoltarea şi creşterea *responsabilităţii* faţă de produsul de concepţie.

Necesitatea armonizării intereselor colective cu cele individuale impune societăţii asumarea unor sarcini importante, materiale şi moral-educative, fiind necesar ca societatea să suporte o parte importantă din investiţiile demografice. Pentru asigurarea unei natalităţi optime, intervine, aşadar, cu o mare pondere, politica demografică *activă* a statului.

În ţara noastră statul a preluat o parte *importantă* a cheltuielilor generate de creşterea copiilor, acordînd alocaţii în bani pentru copii, construind şi organizînd creşe, cămine, grădiniţe de copii, asigurînd gratuitatea învăţămîntului de toate gradele şi a asistenţei medicale, acordînd înlesniri juridice în activitatea femeilor-mame etc. În afară de numeroase *măsuri stimulatoare*, de ordin economico-social, juridic şi cultural-educativ, statul a influenţat creşterea natalităţii şi a sporului natural al populaţiei şi prin *măsuri juridice restrictive*, reglementînd întreruperea cursului sarcinii (1966), înlăturînd efectele negative ale liberalizării avortului la cerere, întărind normele de convieţuire a familiei şi limitînd divorţurile.

---

[1] A. Sauvy.

[2] Populaţia de la sate (rurală) riscă să fie supusă la 3 fenomene cu tracţiune negativă, inclusiv asupra fertilităţii: *reducerea* numerică (migraţie la oraş); *îmbătrînirea* (migraţie selectivă a tinerilor); *feminizarea* (migraţia selectivă a sexului masculin).

[3] „Masacru intrauterin“; „masacrul inocenţilor“.

[4] În multe ţări din Europa indivizii care au depăşit vîrsta de 60 de ani reprezintă 15% din totalul populaţiei.

Ca efect *imediat* s-au produs importante „mutaţii“ demografice: creşterea bruscă a natalităţii la aproximativ 25‰ (s-a dublat); indice de reproducere brută 1,80; spor natural de 18‰.

Politica demografică a României, de stimulare a dezvoltării populaţiei, se bazează în cel mai înalt grad pe ritmul accelerat de dezvoltare economico-socială multilaterală şi pe capacitatea societăţii de a satisface în condiţii optime cerinţele materiale şi spirituale ale unei populaţii în continuă creştere.

MORTALITATEA INFANTILĂ

Între natalitate, mortalitate generală, mortalitate infantilă şi sporul natural al populaţiei există o corelaţie directă [1]. Corelaţia dintre natalitate şi mortalitate infantilă a fost demonstrată statistic, reprezentînd calculul corelaţiei rangurilor sau coeficientul neparametric al lui Spearman.

Mortalitatea infantilă (numărul de copii decedaţi sub vîrsta de 1 an, raportat la 1 000 de nou-născuţi vii în perioada corespunzătoare) a înregistrat în lume o scădere considerabilă din anul 1870 pînă în anul 1970 (de la 225‰ [2] a coborît în unele ţări sub 20‰). Evoluţia mortalităţii infantile a influenţat în acelaşi timp „speranţa de viaţă la naştere“ (vîrsta medie de vieţuire a crescut de la mai puţin de 45 de ani la aproape 75 de ani).

În România s-a înregistrat în ultimii 35—40 de ani, o scădere continuă a mortalităţii infantile de la 150—180‰ la 31‰. Profundele schimbări socio-economice, ridicarea nivelului de trai şi cultural al populaţiei, îmbunătăţirea condiţiilor igienico-sanitare, organizarea superioară a asistenţei medicale, educaţia sanitară şi perfecţionarea învăţămîntului medical sînt factori importanţi ai acestei „mutaţii social-biologice“ şi aduc garanţia îmbunătăţirii în continuare a indicatorului „mortalitate infantilă“ şi situării sale la nivelul celor mai dezvoltate ţări din lume.

Există numeroşi factori de risc care influenţează direct sau indirect indicatorul „mortalitate infantilă“: factori exogeni şi endogeni integraţi în biosistemul mamă-copil, factori familiali (biosistem influenţat social), factori demografici, factori economico-sociali. Dintre *factorii exogeni* citām patologia legată de actul naşterii, infecţiile (cele respiratorii se menţin pe primul loc), intoxicaţiile, accidentele; dintre *factorii endogeni ţinînd de copil:* greutatea la naştere, rangul naşterii, vîrsta foarte mică [3], handicapurile biologice [4]; dintre *factorii endogeni ţinînd de mamă:* vîrsta mamei, paritatea, avorturile, patologia obstetricală, accidentele din cursul naşterii; dintre *factorii familiali* (favorizanţi): starea civilă a mamei, locuinţa etc.; dintre *factorii demografici:* variaţiile natalităţii (survenind brusc), planificarea nejudicioasă a familiei; dintre *factorii socio-economici:* nivelul de trai.

---

[1] Scăderea mortalităţii infantile influenţează direct durata medie a vieţii („speranţa de viaţă la naştere“) şi sporul natural al populaţiei. În anul 1975 s-au raportat cifre de 60 de ani şi, respectiv, 19‰ pe glob şi 72 de ani şi, respectiv, 6‰ în Europa (pe tot continentul).

[2] Pînă la vîrsta de 20 de ani mai mureau încă 250‰ dintr-o generaţie din care rămîneau numai 500‰. Perpetuarea speciei putea fi astfel asigurată numai printr-o fertilitate ridicată.

[3] Nou-născuţii şi sugarii în vîrstă de 1—3 luni sînt cei mai periclitaţi.

[4] Malformaţiile congenitale şi/sau ereditare, prematuritatea, rahitismul, deficienţele imune.

PEDIATRIE PREVENTIVĂ

(orientarea profilactică a pediatriei moderne)

Există trei etape ale abordării terapeutice a bolilor: *prevenţia*, *tratamentul curativ* şi recuperarea sau *reabilitarea* — axate în jurul obiectivului central al activităţii medico-sanitare, prezervarea şi perfecţionarea sănătăţii omului.

Profilaxia reprezintă unul dintre cele mai importante obiective ale practicii medicale curente, vechiul adagiu: „valorează mai mult să previi decît să vindeci“ rămînînd incontestabil. Numărul bolilor care pot fi evitate prin măsuri de *profilaxie primară* şi al consecinţelor (sechelelor) ce pot fi înlăturate *prin profilaxie secundară* devine din ce în ce mai mare, în special în pediatrie.

Profilaxia practicată la vîrsta copilăriei este eficientă nu numai pentru evitarea unor boli particulare acestei vîrste, cum ar fi tulburările diareice acute sau bolile infecto-contagioase, de exemplu, ci şi pentru boli care reprezintă cauze de morbiditate şi mortalitate la adult (prevenirea primară a bolii coronariene a adultului — de exemplu — trebuie începută din copilărie). Reducerea factorilor de mare risc în apariţia bolilor copiilor, măsurile dietetice eficiente în special la sugar, evitarea factorilor de autoinducere a bolilor sînt numai cîteva dintre problemele moderne ale pediatriei preventive.

Pediatria preventivă a făcut mari progrese în ultimele două secole. De la prevenirea celei mai frecvente afecţiuni pediatrice (considerată în trecut), *diareea infantilă*, printr-o mai bună conservare a laptelui, s-a ajuns la extinderea procedeelor de *imunizare*, pentru ca, în prezent, una dintre cele mai importante preocupări să fie *detectarea bolilor în stadiul presimptomatic* şi păstrarea (sau ameliorarea) *sănătăţii fizice şi intelectuale.*

Principalele obiective ale pediatriei profilactice moderne sînt: sfatul (consultul) genetic; măsurile igienice şi nutriţionale de păstrare a sănătăţii; prevenirea bolilor infecto-contagioase prin măsuri antiepidemice şi vaccinări; diagnosticarea precoce a bolilor asimptomatice (pentru tratament precoce şi evitarea sechelelor); diagnosticul precoce al bolilor simptomatice (de exemplu, diagnosticul precoce şi tratamentul precoce al anginei streptococice previne R.A.A.); prevenirea sechelelor în boli manifeste sau „minimalizarea“ acestora.

Activitatea profilactică a pediatrului trebuie să reprezinte cel puţin 50% din întreaga sa activitate, acelaşi pediatru practician (de circumscripţie, „de familie“) fiind obligat să se ocupe atît de problemele curative ale asistenţei copilului cît şi de cele profilactice. Aceasta îi permite să cunoască copilul ca „un întreg“, precum şi familia sa şi mediul în care se dezvoltă.

Profilaxia prenatală

Pediatria preventivă, practicată pe baza unor principii genetice, deschide largi perspective abordării terapeutice a *bolilor ereditare şi/sau congenitale*. Pediatrul are obligaţia să ia legătură cu familia încă din perioada prenatală şi să dea sfaturi referitoare la perspectivele dezvoltării produsului de concepţie.

Indivizii care prezintă boli congenitale sînt interesaţi să afle care sînt riscurile ca defectele lor să se transmită descendenţilor. De asemenea, părinţii care au născut un malformat doresc să afle care sînt riscurile recurenţei. La aceste întrebări este chemat să formuleze răspunsuri consultul genetic.

Consultul genetic (consultaţia, sfatul) are cel puţin trei obiective principale:

— să dea răspuns asupra riscului recurenţei anomaliei prezente în familie, cu ocazia celorlalte naşteri;

— să pună în alertă medicul practician asupra riscurilor apariţiei anomaliei determinate genetic la următoarele naşteri, facilitînd stabilirea precoce a diagnosticului şi tratamentului;

— să reducă proporţia naşterilor într-o colectivitate (la o populaţie dintr-o anumită regiune) la care se constată o predispoziţie genetică *certă* pentru o anomalie *gravă*.

Riscurile limitate sînt rareori o indicaţie pentru limitarea familiei şi înseşi aprecierile pe care le putem face nu sînt totdeauna certe. În aceste condiţii, este preferabil să arătăm solicitanţilor care este rata teoretică a riscului, lăsînd la *libera lor alegere*, ca în limitele legislaţiei, să decidă ei înşişi asupra oportunităţii sarcinii şi naşterii. Cîteva indicaţii referitoare la circumstanţe şi metodologie, în acordarea consultaţiei genetice sînt date în tabelele 1, 2 şi 3.

TABELUL 1

Consultaţia genetică — circumstanţe

1. Prenupţial
2. Cuplu steril
3. Avorturi spontane
4. Naşterea unui copil malformat
5. Suspiciune de eredopatie moleculară
6. Boli degenerative ale SNC
7. Diateze familiale
8. Predispoziţie genetică într-un izolat

TABELUL 2

Consultaţia genetică — metodologie elementară

1. Anamneză amănunţită
2. Examen clinic: malformaţii minore sau majore
3. Pedigree
4. Dermatoglife
5. Examene citogenetice
6. Examene biochimice (inclusiv. teste *screening*)
7. Amniocenteză

TABELUL 3

Consultaţia genetică: semnificaţia examenului clinic

I. Malformaţii minore

1. *Oculare:* epicantus, oblicitatea fantelor palpebrale, hipertelorismul, petele Brushfield.
2. *Auriculare:* implantare joasă, orientare oblică, cutare incompletă a helixului, helix aplatizat, gropiţă scafoidă, absenţa lobulului, lobul aderent, mugure pretragian sau gropiţă pretragiană oarbă.
3. *Păr:* implantare pe ceafă, sprîncene împreunate.
4. *Gît:* scurt, palmat.
5. *Torace:* pectus excavatum, stern scurt, gropiţe anormale.
6. *Trunchi:* orificiu sacrat orb, sinus pilonidal, hipoplazia labiilor mari sau mici.
7. *Membre superioare:* gropiţe epitrohleene, camptodactilie, clinodactilie, unghii sau dermatoglife modificate.
8. *Membre inferioare:* depărtarea dintre primul şi al doilea deget, implantarea anormală a unor degete (în general al 2-lea şi al 3-lea).

Notă. Aceste „mici semne" nu au nici o semnificaţie dacă sînt izolate. Sînt „configuraţii neobişnuite" fără vreo consecinţă pentru individ, dar de care trebuie să se ţină seama atunci cînd se acordă sfatul genetic, mai ales dacă sînt familiale. Se apreciază că 14% dintre nou-născuţi au o malformaţie minoră, 0,8% au două şi 0,5% au trei sau mai multe.

II. Malformaţii congenitale semnificative

1. *Sistem nervos:* microcefalie, hidrocefalie, anencefalie, spina bifida ocultă sau deschisă, meningocel.
2. *Extremitate cefalică:* despicătură palatină sau labiopalatină, anotie, microftalmie, anoftalmie, coloboma.
3. *Aparat cardiovascular:* malformaţii cardiace, aortice, venoase, limfatice.
4. *Aparat digestiv:* atrezie esofagiană, atrezie intestinală, stenoză pilorică sau duodenală, atrezie anală, malformaţia căilor biliare.

TABELUL 3 (continuare)

5. *Membre:* luxaţia şoldului, picior strîmb, mînă strîmbă, sindactilie, degete absente, supranumerare, incomplete etc., aplazia radiusului, aplazia peroneului, focomelie.
6. *Torace:* torace în carenă, torace în pîlnie, cifoscolioză.
7. *Aparat urogenital:* malformaţii reno-urinare (duplicaţie, rinichi în potcoavă etc.), extrofie de vezică, ectopie testiculară, hipospadias, hipertrofie clitoridiană, absenţa labiilor mici, agenezie gonadică, ambiguitate sexuală.
8. *Păr şi fanere:* aplazii cutanate localizate, naevi, pete „cafea cu lapte", angioame, anomalii ale unghiilor, anomalii ale părului.

Amniocenteza permite determinarea cromatinei sexuale în celulele amniotice şi stabilirea sexului produsului de concepţie. Dacă mama este purtătoarea unor caractere recesive legate de sex (X-lincate) pentru hemofilie sau distrofie musculară progresivă, de exemplu, şi fătul este de sex masculin, riscurile ca acesta să fi moştenit boala sînt de 50%.

Un examen *citogenetic* al celulelor amniotice practicat între a 10-a şi a 14-a săptămînă de gestaţie poate depista aberaţiile cromozomice ale fătului.

Analiza *enzimatică* a celulelor amniotice cultivate pe medii speciale poate detecta deficitul de G-6-PD. De asemenea, prin culturi de celule amniotice se poate demonstra o creştere a mucopolizaharidelor intracelulare similare aceleia observate în culturile de fibroblaşti de la bolnavii cu mucopolizaharidoze genetice. Un titru crescut de pregnantriol şi 17-cetosteroizi în lichidul amniotic permite diagnosticul de hiperplazie corticosuprarenală.

Unele *malformaţii congenitale* şi existenţa unui *făt cu risc mare* pot fi de asemenea diagnosticate prenatal. Scăderea creatininei în *lichidul amniotic* la fătul ajuns spre sfîrşitul gestaţiei pînă la cifra de o treime din cantitatea dozată la mamă trădează reducerea funcţiei renale şi necesită declanşarea travaliului pentru a preveni moartea unui făt din mamă diabetică. Dozarea steroizilor placentari în urina femeii gravide este utilă pentru detectarea riscului toxemiei sau hipertensiunii, în cazul mamelor diabetice; la 4 mg/zi survine, obişnuit, moartea fătului (normal, în al 3-lea trimestru al sarcinii: 15—150 mg/zi).

Amnioscopia permite obţinerea unor eşantioane de sînge fetal şi determinarea Astrup a *p*H-ului, pCO_2 şi pO_2 (diagnostic de acidoză sau anoxie).

Amniografia permite diagnosticul de: hidrops fetal, mielomeningocel, atrezii digestive (substanţa de contrast nu ajunge în tubul digestiv în 12—24 de ore), de moarte fetală (fătul nu înghite substanţa) şi altele.

Biopsia placentară cu acul permite diagnosticul de boală hemolitică (edemul vilozităţilor).

Electrocardiograma fetală este în măsură să depisteze aritmiile şi insuficienţa energodinamică (scurtarea sistolei mecanice în comparaţie cu sistola electrică) în cursul gestaţiei şi permite o dirijare monitorizată a travaliului. *Fonocardiografia* şi *electroencefalografia* au fost aplicate într-un număr limitat de cazuri. *Ultrasonografia* permite măsurarea diametrului biparietal al craniului fetal (indicator pentru dezvoltarea fătului). *Radiografia* (prudenţă!) poate face vizibile anomalii ale scheletului, hidrocefalia, anencefalia, osteogeneza imperfectă, peritonita meconială (meconiu calcificat intraabdominal), hidropsul fetal etc.

Protejarea femeii înainte de a fi gravidă şi, în special, a femeii gravide de acţiunea factorilor nocivi intrauterini sau/şi de mediu (substanţe chimice, medicamente, raze X, ultraviolete, infecţii virale în special etc.) are *cea mai mare importanţă profilactică prenatală*, în special în primele luni de gestaţie. Înaintea concepţiei medicul se va interesa de modul de viaţă al viitoarei mame (pentru nutriţia fătului), precum şi al tatălui. În timpul gestaţiei, în colaborare cu obstetricianul va contribui la detectarea sau va lua act de: infecţii materne, iradiaţii (chiar minime), folosirea medicamentelor, diabet, eventuale noxe la locul de muncă al gravidei, determinarea Rh, efectuarea R.B.W. etc.

Profilaxia *rubeolei congenitale* constă în evitarea infectării mamelor. În caz de contact, se vor administra 4 ml gammaglobulină nespecifică în primele 5 zile de contact, chiar dacă mamele au fost bolnave de rubeolă (viremia poate ea însăşi determina embriopatie). Imunoglobulinele umane specifice antirubeolă 0,2—0,3 ml/kg corp, administrate i.m. imediat după contactul infectant dau o prevenţie superioară.

Profilaxia *embriopatiei iatrogene* constă în restrîngerea oricărei medicaţii administrate femeii gravide la ceea ce este strict necesar pentru sănătatea sa şi a fătului (în alegerea medicamentului prescris trebuie să se discearnă atent între nevoia mamei şi riscul embrionului şi fătului). Trebuie riguros excluse acele medicamente care s-au dovedit teratogene ca, de exemplu, aminopterina, chinina, dicumarolul, iodura de potasiu, tiouracilul, unele tranchilizante şi antiemetice (binecunoscuta thalidomidă), tetraciclina etc.

Dintre *fetopatii*, cea care beneficiază cel mai mult de tratament profilactic şi curativ este *luesul congenital*. În rest, succesul tratamentului bolilor fetale este condiţionat de acurateţea şi precocitatea diagnosticului intrauterin, de posibilităţile farmacologiei fetale şi ale farmacogeneticii, de progresele imunologiei etc. Profilaxia *bolii hemolitice prin izoimunizare Rh* a făcut de asemenea progrese remarcabile prin folosirea imunoglobulinelor umane specifice anti-D (Rho).

Profilaxia postnatală

Este recomandată următoarea schemă minimală de efectuare a *vizitelor profilactice* la copiii normal dezvoltaţi. În perioada neonatală, pediatrul trebuie să vadă nou-născutul în maternitate în primele 24 de ore de la naştere şi la părăsirea maternităţii. După părăsirea maternităţii nou-născutul trebuie vizitat săptămînal, la domiciliu.

În perioada 1—6 luni vizitele se vor efectua lunar; în perioada 6—12 luni, o vizită la 2 luni; în perioada 1—2 ani, 4 vizite anuale (la 3 luni interval). Frecvenţa vizitelor va fi mai mare la copiii handicapaţi *biologic* (prematuri, nou-născuţi cu un scor Apgar mai mic de 7 la naştere şi alte categorii de nou-născuţi cu risc mare, sugarii rahitici sau distrofici etc.) şi la cei „handicapaţi *social*“ (nelegitimi, nedoriţi, din familii dezorganizate etc.).

Igiena şi educaţia sanitară reprezintă unele dintre cele mai eficiente proceduri ale pediatriei preventive. Formarea unor deprinderi în legătură cu regularitatea meselor şi somnului, alimentaţia raţională, îmbrăcămintea, curăţenia, controlul sfincterelor, educaţia fizică, folosirea raţională a soarelui şi aerului etc. se începe de la naştere, continuînd toată viaţa. *Ritmul meselor* şi alimentaţia raţională fac obiectul unor indicaţii speciale (vezi Anexe). *Somnul* durează variabil, în raport cu vîrsta: 16—20 de ore/zi în perioada de nou-născut şi sugar, 14—16 ore/zi la vîrsta de un an, 12—14 ore/zi la 2 ani. Durata somnului scade treptat, dar la copil nu trebuie să fie mai mică de 10 ore/zi, indiferent de vîrstă. Scurtarea perioadei de somn îl face pe copil iritabil şi anorexic. Regularitatea somnului este tot atît de importantă. Înainte de somn se întrerupe activitatea fizică şi orice sursă de excitaţii (lecturile sau povestirile adaptate vîrstei favorizează uşurinţa adormirii şi liniştea în somn). *Patul* separat este obligatoriu, iar camera separată, avantajoasă. *Îmbrăcămintea* trebuie să fie suficient de suplă (bumbacul prezintă cele mai multe avantaje), pentru a nu stînjeni mişcările, confecţionată dintr-o ţesătură moale, uşoară, lavabilă, neiritantă pentru piele, uşor de manipulat, atractivă, viu colorată. Grosimea îmbrăcămintei şi numărul pieselor trebuie să fie în funcţie de anotimp şi de mediul ambiant (temperatură etc.). Teama de frig şi excesul de înfăşare accentuează perspiraţia. *Curăţenia* va fi păstrată cu stricteţe. La sugar baia zilnică este obligatorie (va fi introdus în băiţă într-o cameră confortabil încălzită). După baie poate fi folosit uleiul vegetal sterilizat în baie marină sau pudra de talc. Faţa va fi spălată cu apă (fără săpun dacă nu este murdărită cu diferite secreţii sau resturi de vărsătură). Toaleta urechilor şi nasului se va face cu tampon de vată simplă. Spălarea dinţilor cu periuţa se practică din al 3-lea an de viaţă. Pînă la această vîrstă se fac ocazional spălături cu apă clorurosodică sau bicarbonatată, izotonică. Unghiile trebuie tăiate ori de cîte ori depăşesc marginea degetelor. Toaleta genitală necesită la băieţi decalotarea, iar la fetiţe se şterge regiunea vulvară în direcţia antero-posterior cu o cîrpă moale sau tifon, muiate în ulei. După baia generală, regiunea genitală va fi stropită cu apă (duş de mînă) pentru a îndepărta resturile de săpun care sînt iritante. Controlul sfincterelor este bun din al doilea sau al treilea an de viaţă, dar obişnuirea copilului cu folosirea oliţei trebuie începută către vîrsta de 1 an, deprinderea, („dresarea“) făcîndu-se însă cu răbdare şi blîndeţe.

Educaţia fizică are mare valoare pentru dezvoltarea armonioasă. Mişcările pasive, masajele blînde, stimularea mişcărilor active (lovirea unui obiect cu piciorul, extensiile, răsucirea corpului, mersul) trebuie efectuate prin respectarea cronologiei dezvoltării normale. La vîrstele corespunzătoare vor fi folosite jucăriile adecvate. Lumina (soarele) şi aerul proaspăt sînt indispensabile menţinerii sănătăţii la toate vîrstele, dacă vremea permite şi îmbrăcămintea este adecvată.

Testul tuberculinic cu PPD 2u trebuie practicat după vîrsta de 2 luni la cei nevaccinaţi (anergicii vor primi BCG) sau pentru depistarea în masă a tuberculozei; chiar şi la vîrstele mari, la care se practică microradiografia în masă, testul tuberculinic este oricum mai eficient şi mai puţin nociv decît aceasta.

Imunizările active de rutină (vaccinările) se efectuează în conformitate cu instrucţiunile anuale ale organelor de resort, instrucţiuni ce vor fi respectate întocmai, avîndu-se în vedere şi următoarele principii în alcătuirea „calendarului“ vaccinărilor (tabelul 4).

TABELUL 4

Virsta	VACCINURI	Observaţii
5—6 zile	BCG	Nu se face la prematuri; după vîrsta de 60 de zile numai după testare tuberculinică prealabilă
2 luni	DTP	0,5 ml i.m.; la copiii cu convulsii în antecedente se înlocuieşte cu DT
	AP (mono- sau trivaccin)	Oral
4 luni	DTP	0,5 ml i.m.
	AP (trivaccin)	Oral
6 luni	DTP	0,5 ml i.m.
	AP (trivaccin)	Oral
12—14 luni	Antirujeolic	Cu sau fără imunoglobulină
	Antirubeolic	—
	Antivariolic	Prin scarificare pînă la 18 luni
	Testare tuberculinică	Eventual revaccinare BCG
15—18 luni	DTP (revaccinare I)	0,5 ml i.m.
	AP (revaccinare I)	Oral
4—6 ani	DTP (revaccinare II)	După 6 ani, numai DT
	AP (revaccinare II)	Oral
6—7 ani	Antivariolic (revaccinare I)	Prin scarificare
12—14 ani	DT	Ulterior la fiecare 10 ani
	Antivariolic (revaccinare II)	Prin scarificare
	Antiurlian	—

Imunizările pasive se fac cu gammaglobulină specifică pentru rujeolă, rubeolă, tetanos, variolă, tuse convulsivă, rabie, parotidită epidemică. Gammaglobulina nespecifică este eficientă pentru prevenţia sau atenuarea rujeolei (0,2 ml/kg corp) şi hepatitei epidemice (0,05 ml/kg corp).

FORME PARTICULARE DE TRATAMENT

Terapia de reabilitare; terapia recreaţională; proceduri de abordare a unor boli cronice. Practica şi responsabilitatea medicală continuă şi dincolo de graniţele convalescenţei, pînă cînd bolnavul recapătă abilitatea de a trăi şi munci cu maximum de eficienţă, în condiţiile unei incapacităţi reziduale. *Incapacitatea* (sau invaliditatea) este în special o stare medicală în timp ce termenul de *handicap* se referă mai curînd la o stare somato-psihică. Se evaluează că 10% din copii au un handicap care interferează dezvoltarea lor normală, fizică, senzorială sau psiho-intelectuală. Handicapul poate fi unic (într-o treime din cazuri) sau multiplu şi mai mult sau mai puţin sever. Dintre toate stările de infirmitate sau de handicap cele mai multe (88%) sînt datorate bolilor, în special cronice, 10% sînt generate de accidente şi numai 2% induse prenatal (ereditar, congenital). Reabilitarea este o frumoasă demonstraţie practică (concretă) a încrederii în om, avînd ca obiectiv readucerea unui individ la capacitatea fizică şi intelectuală anterioară îmbolnăvirii; reabilitarea îl face pe individ conştient de posibilităţile sale şi îl înarmează cu mijloacele atingerii limitelor superioare ale acestor posibilităţi. Handicapatul se deprinde totodată cu adevărul că viaţa îi procură — dintr-o multitudine de semnificaţii, oportunităţi şi frustrări — satisfacţia altor valori care compensează deficienţa sa. Reabilitarea este o parte integrantă a practicii medicale acceptate.

Terapia recreaţională vizează prevenirea sau corectarea unor reacţii negative ale copilului spitalizat[1] (anxietate, agitaţie, agresivitate, pasivitate excesivă etc.). În secţiile de Pediatrie este necesară, în acest scop, organizarea unui program recreaţional. Bolnavii cronici şi cei deplasabili vor merge în camera de jocuri special amenajată; copiii din izolare sau chiar cei din secţia de terapie intensivă vor primi vizite speciale ale personalului de recreare care va organiza discuţii, jocuri liniştite, istorisiri recreative, teatru de păpuşi.

Activităţile de recreare trebuie individualizate şi coordonate cu programul de spital. Prezenţa medicului în camera de jocuri pentru observarea atentă a bolnavilor şi consolidarea legăturilor medic-copil este utilă.

Copiii cu boală cronică necesită îngrijiri particulare avînd ca obiectiv ajustarea limitărilor, satisfacerea cel puţin parţială a dorinţelor, orientarea către o viaţă constructivă, utilă colectivităţii (în limitele posibilităţilor).

Este eficientă organizarea unor instituţii de convalescenţi anexate spitalelor. Aceste instituţii nu vor avea mai mult de 100 de paturi şi vor beneficia de condiţii speciale de instruire (chiar şi de şcolarizare), de recreare în aer liber şi de joc. Copiii vor fi grupaţi pe vîrste, în secţii de cîte 10 paturi, cu camere luminoase. În scopul unei cît mai profunde „umanizări“, copilul spitalizat va sta cît mai mult timp posibil cu părinţii (vizitare fără restricţii). I se va permite să-şi aducă jucăria preferată sau cărţile pe care le doreşte. Echipa spitalului de convalescenţi trebuie să cuprindă medic, fizioterapeut, terapeut ocupaţional, terapeut logoped şi al auzului, psiholog, profesor sau educator, terapeut recreaţional, lucrător social.

---

[1] Este vorba de reacţia la 3 *stress*-uri: boala, separarea de familie şi internarea într-un loc necunoscut şi nefamiliar.

Capitolul II

PATOLOGIA CONDIŢIONATĂ (INDUSĂ) PRENATAL

Patologia condiţionată (indusă) prenatal include totalitatea bolilor în care agresiunea se produce înainte de naştere, indiferent dacă consecinţele agresiunii devin evidente încă din viaţa intrauterină, la naştere imediat după naştere sau după o oarecare perioadă de timp de viaţă extrauterină.

Fertilizarea ovulului reprezintă prima etapă a vieţii viitorului individ. În ovulul fertilizat (zigot) există potenţial toate trăsăturile moştenite ale organismului în dezvoltare, dar de evoluţia satisfăcătoare sau nesatisfăcătoare a embrionului şi fătului sînt responsabili în egală măsură factorii de mediu intern (intrauterin) şi factorii de mediu extern. *Interferenţa factorilor genetici cu factorii de mediu reprezintă bazele etiologice ale bolilor prenatale.* Este semnificativ faptul că anomaliile genetice pot fi perfect mimate de bolile determinate de noxe ale mediului. Aceste defecte de dezvoltare ontogenetică care mimează expresii fenotipice produse de alterări ale aparatului genetic se numesc *fenocopii.*

Factorii etiologici prenatali pot avea efecte letale încă din perioada preconcepţională, producînd *sterilitate* („faliment" genetic sau „moarte" genetică). În alte cazuri, aceşti factori antrenează fie *avortul spontan*, fie *moartea fătului în uter*, reprezentînd de fapt forme de „selecţie naturală" prin care sînt eliminate produsele de concepţie grav afectate (eşecurile absolute ale reproducerii umane). Dacă noxele sînt mai puţin severe, consecinţa acţiunii lor este naşterea unui copil cu *malformaţii* sau *naşterea prematură* (insuccese relative ale reproducerii). În sfîrşit, există anomalii biochimice sau anatomohistologice care, deşi se dovediseră compatibile cu o viaţă intrauterină echilibrată, îl fac pe nou-născut incapabil să facă faţă noilor condiţii ale vieţii postnatale şi reprezintă cauze redutabile de *mortalitate infantilă precoce* (fig. 1).

BOLI EREDITARE

Modelele simple de transmitere a bolilor ereditare „respectă" principiile mendeliene ale segregării. Există trăsături *dominante* şi trăsături *recesive*.

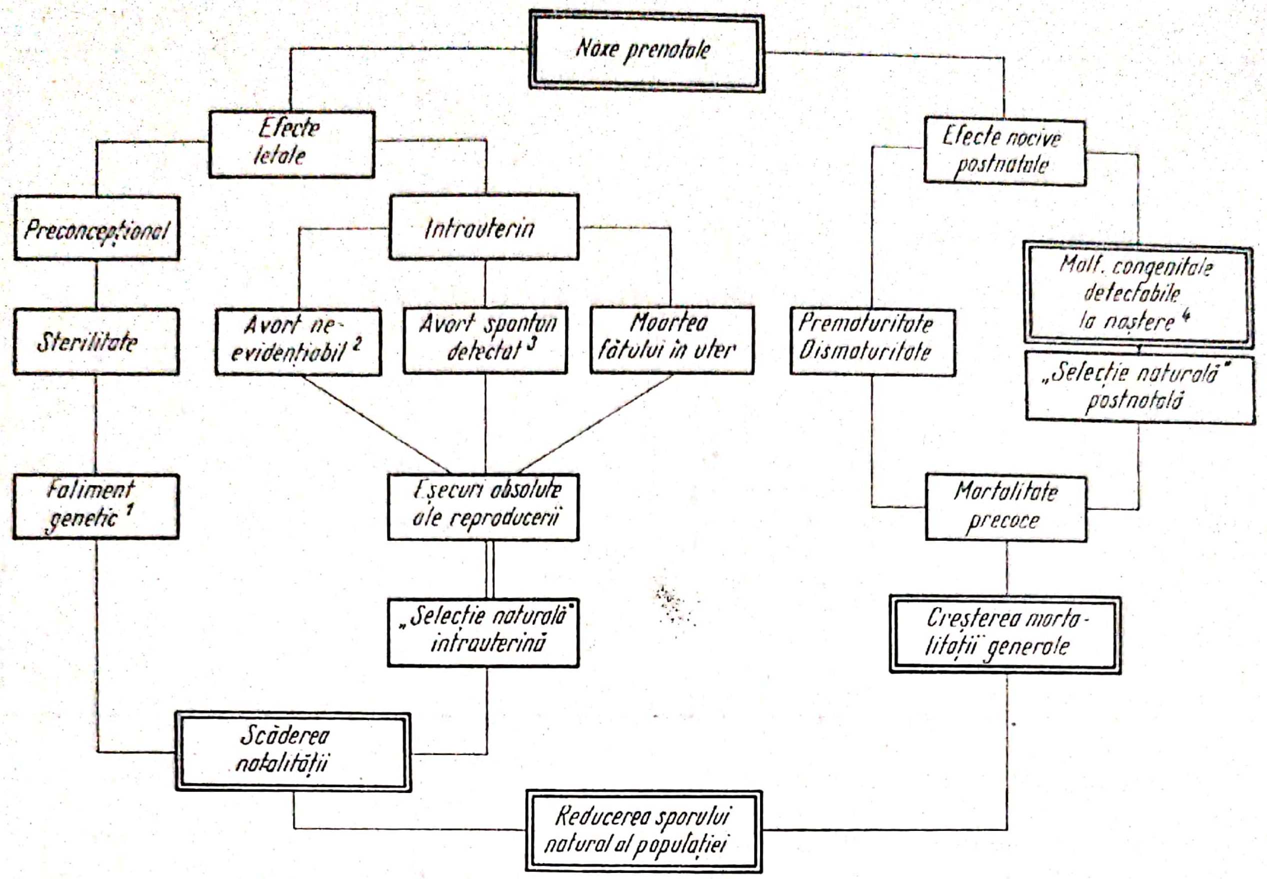
Trăsăturile *dominante* sînt fenotipic evidente în doză unică, adică se exprimă la heterozigoţi. Trăsăturile *recesive* sînt fenotipic evidente în doză dublă, adică se exprimă la homozigoţi. Altfel zis, în timp ce *gena patologică dominantă* se manifestă fenotipic la organismele heterozigote, *gena patologică recesivă* se manifestă fenotipic numai în stare homozigotă, fără să se exprime în prezenţa genei dominante normale [1].

TABELUL 5

Boli ereditare	
Autozomal—dominante:	943
Autozomal—recesive:	783
X — linkate:	150

---

[1] Fiecare genă de pe un cromozom ocupă un *locus* particular. Referitor la un *locus* dat, fiecare individ posedă doi *loci* omologi, unul de origine paternă şi altul de origine maternă, individul fiind *homozigot* dacă genele din aceşti doi *loci* au acelaşi efect. Două gene cu efecte diferite, situate în acelaşi *locus* (alele) induc starea de *heterozigot* pentru trăsătura (caracterul) respectiv. În acest mod, noţiunea de homo- şi heterozigot se referă la un *locus* dat. *Genotipul* este constituţia unui individ, în timp ce *fenotipul* este aspectul său exterior. Obişnuit, genotipul poate fi dedus din fenotip, dar este tot atît de bine posibil ca acelaşi fenotip să corespundă unuia sau mai multor genotipuri.


Noxe prenatale
Efecte letale
Efecte nocive postnatale
Preconcepţional
Intrauterin
Malf. congenitale detectabile la naştere [4]
Sterilitate
Avort ne-evidenţiabil [2]
Avort spontan detectat [3]
Moartea fătului în uter
Prematuritate Dismaturitate
„Selecţie naturală" postnatală
Faliment genetic [1]
Eşecuri absolute ale reproducerii
Mortalitate precoce
„Selecţie naturală" intrauterină
Creşterea mortalităţii generale
Scăderea natalităţii
Reducerea sporului natural al populaţiei

[1] Moarte genetică.
[2] Reprezintă 30% din ovulele fertilizate.
[3] Reprezintă 1/2 din avorturile neevidenţiabile şi au în 20%, drept cauză, aberaţii cromozomice.
[4] 10% prin mutaţii genice; 1% prin anomalii cromozomice; în rest, prin factori intrauterini sau de mediu sau multifactorial.

Fig. 1. Efectele noxelor prenatale.

TABELUL 6

Particularităţi ale bolilor ereditare după modul transmiterii

Ereditate autozomală		Ereditate legată de sex (X)	
Dominantă	Recesivă	Dominantă	Recesivă
Boala apare la heterozigoţi pentru gena patologică. Unul din părinţii *propositus*-ului prezintă de obicei boala, cu excepţia mutaţiilor noi. Riscul recurenţei în descendenţa individului afectat este de 50%. Boala nu este, în mod obişnuit, gravă.	Boala apare la homozigoţi pentru gena patologică. Ambii părinţi sînt fenotipic normali, dar heterozigoţi pentru gena patologică. Riscul recurenţei printre fraţii celui afectat este de 25%. Bolile sînt rare, dar mult mai grave.	Trăsătura este foarte rară şi foarte gravă. Masculul hemizigot manifestă boala în forma completă. Nici unul din fiii bolnavului nu va fi afectat. Toate fiicele vor fi afectate, dar vor face forme medii de boală. Riscul recurenţei la copiii fiicelor bolna-	Compatibilă cu viaţa, formele de boală fiind mai puţin grave. Afectează băieţii aproape constant, aceştia fiind hemizigoţi (la femei boala nu apare decît dacă sînt homozigote). Mamele sînt, de obicei, purtătoare.

TABELUL 6 (continuare)

Ereditate autozomală		Ereditate legată de sex (X)	
Dominantă	Recesivă	Dominantă	Recesivă
Ambele sexe sînt afectate egal. *Pedigree*-ul este vertical, dacă sînt afectați indivizi din mai multe generații. Toți indivizii afectați au afectat pe unul dintre părinți (cu excepția mutațiilor noi). Penetranța[1] și expresivitatea sînt variabile (uneori, în legătură cu sexul, ca în sindromul Alport).	Ambele sexe pot fi afectate. *Pedigree*-ul este orizontal. Consanguinitatea este notată, uneori. Ambele sexe sînt egal afectate. Există și o ereditate autozomică intermediară la heterozigoți și la cele două tipuri de homozigoți (de exemplu în drepanocitoză)[2].	vului este de 50%. Femeia homozigotă va avea o boală foarte severă și toți copiii săi vor fi afectați. Femeia heterozigotă va face o formă moderată de boală și riscul recurenței la copiii ei este de 50%, indiferent de sexul acestora[3].	Femeile purtătoare transmit boala la 50% din fiii lor; 50% din fiicele mamelor purtătoare vor fi purtătoare. Toate fiicele unui tată afectat vor fi purtătoare. Fiii neimplicați nu transmit boala. Nu există transmisiune tată-fiu.

---

[1] Penetranța poate fi măsurată prin raportul $= \dfrac{\textit{Număr de indivizi fenotipic atinși}}{\textit{Număr de indivizi purtători ai genelor patologice}}$.

[2] Homozigoții SS nu au decît Hb anormală S, indivizii normali (AA) au numai Hb normală A. Heterozigoții AS sînt ușor de recunoscut prin electroforeza Hb sau, clinic, prin fenomenul de falciformare (sickling) în condiții de anoxie. Dacă se are în vedere boala și nu bolnavul, drepanocitoza este o boală autozomal-recesivă; dacă se consideră fenomenul de siclizare, această trăsătură este autozomal-dominantă; dacă se consideră tipul de Hb, drepanocitoza este *intermediară*.

[3] Sînt de luat în considerare două tipuri de căsătorie: femeie afectată cu bărbat normal (un băiat din doi și o fiică din două sînt afectate; ca în ereditatea autozomal-dominantă); bărbat afectat cu femeie normală (se nasc numai fete bolnave sau băieți normali).

TABELUL 7

Unele boli ereditare (mod de transmitere)[1]

Autozomal		Legat de sex (X)	
Dominant	Recesiv	Dominant	Recesiv
Acondroplazia Aniridia Atrofia peroneală Boala renală polichistică (tip adult) Brahidactilie Coreea Huntington Diabetul insipid Despicătura palatului Displazia ectodermală hidrotică Distrofia musculară (facioscapulohumerală) Eliptocitoza	Afibrinogenemia Albinsmul Alcaptonuria Anemia „*sickle cell*" Ataxia Friedreich Boala Gaucher Boala Hartnup Boala Morquio Boala Niemann-Pick Boala de stocare a glicogenului Boala Tay-Sachs	Hematuria ereditară, unele tipuri Rahitismul vitamino-D-rezistent Xg (a)-grup sanguin	Agammaglobulinemia Deficiența de G-6-PD Displazia anhidrotică ectodermală Distrofia musculară pseudohipertrofică Duchenne Hemofilia A și B Microcefalia, unele tipuri Orbirea la culori

TABELUL 7 (continuare)

Autozomal		Legat de sex (X)	
Dominant	Recesiv	Dominant	Recesiv
Epidermoliza buloasă distrofică Exostozele multiple Hiperelastoza pielii Keratoza foliculară Miotonia congenitală Miotonia distrofică . Mîini sau picioare despicate Nefrita ereditară cu surditate (Alport) Neurofibromatoză Orbirea de noapte (fără miopie) Osteogenza imperfectă Polipoza intestinală familială multiplă Porfiria, forma hepatică Retinoblastomul Scleroza tuberoasă Sferocitoza ereditară Sindromul Ehlers-Danlos Siclemia Sindromul Marfan Sindromul Treacher-Collins Stenoză hipertrofică Talasemia minoră Telangiectazia hemoragică	Boala „urinilor cu miros de sirop de arţar“ Boala Werdnig-Hoffmann Boala Wilson Cistinoza Cistinuria Condrodistrofia calcificantă congenitală Cretinismul familial cu guşă endemică Disautonomia Riley Displazia condroectodermală Epidermoliza buloasă recesivă tipul sever Fenilcetonuria Fibroza chistică a pancreasului Galactozemia Gargoilismul Hiperplazia adrenală virilizantă Hipofosfatazia Icterul familial nehemolitic, cu icter nuclear Idioţia amaurotică Ihtioza congenitală Microcefalia congenitală Paraplegia spastică ereditară Retinita pigmentară Sindromul adrenogenital Sindromul Hurler Sindronul Laurence-Biedl Xeroderma pigmentosa		Sindromul Lesch-Nyhan Sindromul oculocerebral Löwe Sindromul Wiskott-Aldrich

[1] Au fost inventariate la om 943 boli (trăsături) autozomal-dominante, 783 autozomal-recesive şi 150 legate de cromozomul X. Numărul total de boli ereditare pare să fi ajuns însă la 2 500.

După modul de transmitere, există boli dominante şi boli recesive, iar după localizarea genei mutante, boli autozomice şi boli legate de cromozomul X.

Ereditatea autozomal-dominantă[1] are următoarele particularităţi:

Bolnavii sînt de obicei heterozigoţi (A, a). Calculul probabilităţilor pentru modul de transmitere a eredității este următorul: 1) genotipul părinților: *AA*/*AA*; genotipul copiilor: *AA*, *AA*, *AA*, *AA*; rezultat așteptat: *AA*; 2) genotipul părinților: *aa*/*Aa*, genotipul copiilor: *aa*, *Aa*, *aa*, *Aa*; rezultat așteptat; 2 × *aa* + 2 × *Aa*, adică 1 : 1; 3) genotipul părinților: *Aa*/*Aa*; genotipul copiilor: *AA*, *Aa*, *Aa*, *aa*; rezultat așteptat *AA* + 2 × *Aa* + *aa*; 4) genotipul părinților: *AA*/*aa*; genotipul copiilor: *Aa*, *Aa*, *Aa*, *Aa* rezultat așteptat: *Aa*. În general, trăsăturile patologice dominante sînt mai puțin grave decît cele recesive; genele dominante care determină perturbări grave sînt, de obicei, letale sau sub (semi)-letale, fac reproducerea imposibilă, nu sînt transmise generației următoare și dispar rapid din populație. Spre deosebire de acestea, genele recesive mutante în doză dublă periclitează reproducerea sau diseminează larg în populație din cauza purtătorilor heterozigoți. Homozigoții pentru trăsăturile dominante patologice sînt rari, pentru că tulburările discrete la heterozigoți se pot dovedi letale la homozigoți. Trăsăturile dominante patologice au o mare variabilitate în gravitate sau expresivitate, putînd avea penetranță înaltă sau joasă[1]. Prin reducerea expresivității, o trăsătură dominantă poate sări o generație. Mediul joacă un rol important în manifestarea unei boli transmise dominant.

---

[1] Ereditatea autozomal-dominantă se recunoaşte obişnuit pe baza a 3 criterii: boala afectează egal ambele sexe; unul dintre părinţii individului afectat este şi el afectat; individul afectat transmite boala unui copil din doi. Este posibil, totuşi, ca un individ afectat (de acondroplazie, de exemplu) să se nască din părinţi sănătoşi. Acest fenomen se datorează unei *mutaţii noi*.

TABELUL 8

Ereditate dominantă

Penetranță 100%: risc 1 : 2 = 50%
Penetranță 80%: risc 80/100 × 50/100 = 40%

Ereditatea autozomal-recesivă are particularități deosebite. Boala apare numai la homozigoți, heterozigoții fiind purtători ai „*tarei*". În toate cazurile părinții sînt normali, dar amîndoi poartă trăsătura în doză unică. Frecvența de sex este egală. Boala poate surveni în fratrii. Rata

TABELUL 9

Ereditate multifactorială — date empirice în unele malformații congenitale (după C. O. Carter)

Malformația	Incidența în populația generală	Creșterea riscului față de populația generală			
		Gradul rudeniei			
		Gemeni monozigoți	Gradul I	Gradul II	Gradul III
Stenoză pilorică (femei)	0,1%	—	200 × (băieți)	20 ×	1.8 ×
Stenoză pilorică (bărbați)	0,5%	80 ×	10 ×	5 ×	1.8 ×
Dislocația șoldului (femei)	0,2%	200 ×	25 ×	3 ×	2 ×
Spina bifida	0,2 %	—	10 ×	—	—
Picior varus-echin	0,1 %	300 ×	25 ×	5 ×	2 ×
Spondilita anchilozantă (bărbați)	0,02%	—	35 ×	10 ×	3 ×
Boală ischemică de inimă cu debut precoce (bărbați)	0,15%	—	6 ×	—	—

---

[1] Cunoașterea noțiunilor de penetranță și expresivitate variabile poate servi la formularea sfatului genetic. Dacă, de exemplu, penetranța unui caracter dominant este 0.8 (80%), probabilitatea ca un individ afectat să aibă un descendent afectat nu mai este de 0,5 ci de 0,4 (0.5 × 0.8 = 0.4). Noțiunea de expresivitate derivă din aceea de penetranță. Expresivitatea cuantifică gradul afectării la purtătorul unei gene dominante patologice. Variabilitatea expresivității se referă atît la gravitate (în polidactilie pot fi afectate toate membrele, trei, două sau numai unul) cît și la data debutului (miotonia Steinert poate debuta precoce, neonatal sau tardiv, în a 4-a decadă de viață).

riscului de transmitere în descendenţă este de 1:4. Frecvenţa bolii este proporţională cu incidenţa consanguinităţii. Riscurile ca doi heterozigoţi pentru aceeaşi genă mutantă să se căsătorească sînt cu atît mai mari cu cît frecvenţa genei în populaţie este mai mare. Dacă gena recesivă este rară în populaţie, este posibil să existe un singur homozigot într-un *pedigree*, aşa încît lipsa unei trăsături patologice în „arborele genealogic“ nu exclude determinismul genetic pentru acea trăsătură.

Ereditarea autozomică intermediară. Există boli ereditare în care pot fi recunoscuţi heterozigoţii, homozigoţii normali şi homozigoţii bolnavi. Caracterele ereditare se numesc atunci *intermediare*. În drepanocitoză homozigoţii SS au numai hemoglobină anormală. Indivizii normali, cu genotip AA posedă numai hemoglobină normală. Heterozigoţii AS posedă ambele tipuri de hemoglobină; ei sînt clinic normali dar eritrocitele manifestă fenomenul de siclizare, similar homozigoţilor, dar numai în condiţii de anoxie. Aşadar, din punct de vedere al hemoglobinei, drepanocitoza este un *caracter intermediar*.

Ereditatea legată de cromozomul X. În timp ce cromozomul X poartă numeroase gene, principala funcţie a cromozomului Y este masculinizarea (reuşeşte în acest mod să se debaraseze de genele deletorii). La masculi, genele de pe cromozomul X nu au perechi corespunzătoare pe cromozomul Y. Dacă pe cromozomul X al unui mascul este localizată o genă mutantă, ea se exprimă chiar dacă este recesivă, pentru că efectul său nu poate fi „neutralizat“ de pe alela omologului. Se spune că individul este *hemizigot*, pentru acea genă patologică. Dacă pe cromozomul X al unei femei este localizată o genă mutantă recesivă, ea nu se exprimă, efectul său putînd fi mascat de alela omologului. Bolile recesive legate de cromozomul X (hemofilia, boala Christmas, boala Hunter, distrofia, musculară progresivă Duchenne, tipul anhidrotic al displaziei ectodermale etc.) nu se manifestă la femei[1], acestea jucînd rolul de transmiţător (conductor)[2]. Bolile recesive legate de cromozomul X apar numai la sexul masculin. Dacă gena legată de cromozomul X este dominantă (eventualitate rară), boala se exprimă la ambele sexe[3].

Ereditatea poligenetică şi multifactorială (tabelul 9). Există caractere (trăsături, boli) ereditare induse de acţiunea sumată a mai multor gene. Dacă aceste gene sînt localizate pe cromozomi diferiţi, ele se asociază în împerecheri diverse, întîmplătoare. Ereditatea *poligenică* complică modelele mendeliene de transmitere şi nu poate fi înscrisă în „tipare“. În plus, gruparea acţiunii mai multor gene poate induce numai *predispoziţia*, convertirea acesteia în boală clinică fiind dependentă de *factorii de mediu*. Despre aceste boli se spune că sînt *multifactoriale* (de exemplu, diabetul zaharat)[4].

---

[1] O femeie bolnavă (xx) se poate naşte numai dintr-o transmiţătoare (xX) şi un bărbat afectat (xY). Astfel de exemple au fost citate în daltonism (mai mult o anomalie decît o boală) şi în deficitul de G-6-PD.

[2] Detectarea conductoarelor este importantă. Problema pare rezolvată în miopatia Duchenne (dozarea creatinkinazei serice sau a difenoxidazei plachetare), dar rămîne nesatisfăcătoare în hemofilie.

[3] Se notează *X cromozomul care poartă gena patologică şi X cromozomul care poartă gena normală. Genotipul femeilor afectate este *XX, iar al bărbaţilor afectaţi *XY. Sînt de luat în considerare două tipuri de căsătorie: femeie afectată cu bărbat normal (vor fi afectaţi un băiat din doi şi o fată din două); un bărbat afectat cu o femeie normală (se nasc fete bolnave sau băieţi normali). Exemple de boli dominante legate de sex sînt rahitismul vitaminorezistent şi unele forme de diabet insipid.

[4] În ereditatea multifactorială *caracterul* este sub dependenţa a numeroase gene plasate în *loci* diferiţi; contribuţia acestor gene este slabă, în raport cu variabilitatea totală a caracterului. Distribuţia normală a caracterului nu înseamnă că este exclusiv de origine genetică. Numeroşi factori de mediu influenţează mai mult sau mai puţin caracterele cantitative. Talia definitivă depinde de

Rolul factorilor genetici în „stările constituţionale“ şi în bolile comune. Starea de sănătate şi de boală este rezultatul unui echilibru sau al unui dezechilibru între organism şi mediu, între acţiunea unei game variate de agresiuni (infecţioase, mecanice, chimice, imunologice etc.) şi posibilitatea organismului de a riposta. Se cunoaşte însă faptul că factori sau noxe identice şi egale ca intensitate, acţionînd în acelaşi moment al vieţii, pot avea efecte individuale diferite, că această variabilitate individuală de manifestare sau de reacţie se numeşte *constituţie* şi că cel puţin unele particularităţi constituţionale au o bază genetică.

Din unele puncte de vedere toate bolile comune au şi o componentă genetică în determinismul lor, dar cele mai multe boli comune se situează către „extremitatea exogenă“ a etiologiei. În bolile comune este însă de la sine înţeles că elementul etiologic genetic se înscrie în tipul poligenic sau mutifactorial. Pentru *bolile dovedit sau presupus genetice* se fac studii tot mai complexe care să elucideze modul precis al transmiterii trăsăturii ereditare, frecvenţa (diseminarea) şi dinamica genei în populaţie, rata mutaţiei, natura defectului biochimic enzimatic, diferenţierea eredităţii dominante cu penetranţă incompletă de *mutaţiile noi* şi de *fenocopii.* Uneori, distincţia între anomaliile prin mutaţii şi anomaliile de cauză exogenă (de mediu) este imposibilă. În ceea ce priveşte *fenocopia,* este vorba de o tulburare în dezvoltarea ontogenetică indusă exogen, care mimează expresii fenotipice produse de alterări ale aparatului genetic.

În mod obişnuit, pentru demonstrarea modului în care factorii genetici intervin în etiopatogenia *bolilor comune* se face referire la următoarele argumente: frecvenţa mai mare a aceleiaşi boli la rudele probandului decît la rudele unor subiecţi selectaţi ca lot de control; rata concordanţei la gemenii monozigoţi, în discordanţă cu dizigoţii de acelaşi sex; comparaţiile etnice coroborate cu factorii de mediu; stabilirea unei incidenţe sporite la indivizii cu anumite grupe sanguine (de exemplu, incidenţa sporită a ulcerului peptic la grupa 0 sau la nesecretori); demonstrarea rolului unor particularităţi metabolice (metabolismul grăsimilor şi ateroscleroza); stabilirea unor analogii cu patologia animală, „aptă“ de studii experimentale minuţioase etc.

Galactozemia (intoleranţa la galactoză)

Este o boală metabolică ereditară, transmisă autozomal-recesiv. Gena mutantă se exprimă fenotipic numai la homozigoţi, ca urmare a deficitului în galactazo-l-fosfat-uridil-transferază. Există şi o altă stare de intoleranţă la galactoză, prin deficienţă de galactochinază.

Fiziopatologia şi patogenia se caracterizează prin blocarea transformării galactozei în glucoză. În mod normal, la sugar, galactoza de aport provine aproape exclusiv din lactoza laptelui (70‰ în laptele de mamă; 45—48‰ în laptele de vacă). Lactoza este scindată de lactaza pancreatică într-o moleculă de glucoză şi una de galactoză, ambele substanţe fiind absorbite de mucoasa intestinală. Transformarea galactozei în glucoză (singura

---

factori ereditari şi de mediu. Ereditatea multifactorială presupune o variabilă nemăsurabilă, *susceptibilitatea*. Susceptibilitatea se află sub controlul a numeroase gene şi factori de mediu. Boala este pe cît de frecventă la rudele bolnavului (comparativ cu incidenţa în populaţia generală), pe atît de rară în populaţia generală; contrar eredităţii monofactoriale, riscul recurenţei creşte cu gravitatea bolii şi numărul de indivizi afectaţi în familie; riscul recurenţei creşte de asemenea dacă probandul are sexul cel mai puţin afectat. Ereditarea „cu prag“ (legată de susceptibilitate) este aplicabilă în unele malformaţii congenitale, în diabet, în boala ateromatoasă, în unele forme de cancer. Totuşi, în malformaţiile congenitale nu se poate formula un sfat genetic decît pe baza riscului empiric.

TABELUL 10

Eredopatii metabolice care pot fi detectate prin examenul biochimic al fibroblaştilor; amniocenteză, cultură de celule în vitro

Afecţiunea	Enzima deficientă sau anomalia biochimică din fibroblaşti
Galactozemia	Galactozo-1-fosfat-uridil-transferaza
Glicogenoza tip II, Pompe	Alfa-1,4-glucozidaza
Leucinoza	Acizi aminaţi ramificaţi-dehidrogenaza
Aciduria metil-malonică	Metilmalonil-CoA şi vitamina B 12
Homocistinuria	Cistationin-sintetaza
Boala Fabry	Ceramid-trihexozid-galactozidaza
Boala Gaucher	Glucocerebrozidaza
Gangliozidoza generalizată GM_1 tip I	Beta-galactozidaza B şi C
Gangliozidoza juvenilă cu GM_1 tip II	Beta-galactozidaza B şi C
Boala Tay-Sachs (gangliozidoza cu GM_2 tip II)	Hexozaminidaza A
Boala Krabbe	Beta-galactozidaza
Leucodistrofia metacromatică	Arilsulfataza A
Boala Niemann-Pick	Sfingomielinaza
Sindromul Hurler	Alfa-L glucozaminoglicani. în lichid
Sindromul Hunter	Cinetică anormală a sulfatului marcat, acumulare intracelulară de mucopolizaharide
Mucolipidoza tip II („I“ cell disease)	Hidrolaze lizozomice
Deficit de fosfatază acidă lizozomică	Fosfatază acidă lizozomică
Cistinoză	Cistină neproteică
Sindromul Lesh-Nyhan	Hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferază

posibilitate de a fi valorificată de organism) se face în ficat, prin fosforilare. Acumularea galactozo-l-fosfatului antrenează perturbări ale metabolismului celular. Este posibil ca întîrzierea mintală să fie indusă de hipoglicemie. Cataracta pare să fie consecinţa formării din galactoză a galactitolului (dulcitolului) pe o cale metabolică laterală (fig. 2. A).

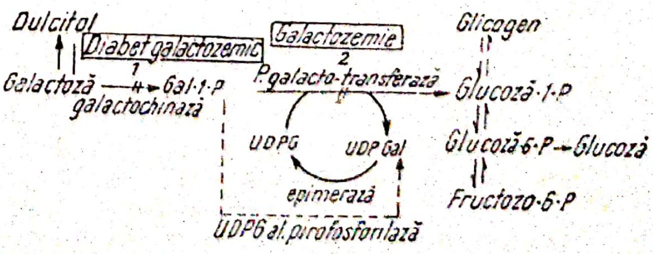
Clinic, forma prin *deficienţă de galactozo-l-fosfat-uridil-transferază* debutează la începerea alimentaţiei lactate, cu tulburări digestive (anorexie, vărsături, diaree), rebele la tratament. În a 4-a zi apare *icterul;* acesta evoluează progresiv, fără semne de hemoliză, dar se însoţeşte de anemie. Bilirubinemia este moderat crescută, testele de floculare sînt normale.

Există hipoproteinemie cu hipoalbuminemie, scăderea raportului de esterificare a colesterolului, creşterea transaminazelor serice, perturbări ale complexului protrombinic, eliminarea întîrziată a BSP. Ficatul este mult mărit şi dur. Evoluţia se face către *ciroză* progresivă cu splenomegalie, circulaţie colaterală şi anasarcă. *Cataracta* este bilaterală, zonulară şi lamelară, uneori nucleară (ducînd la cecitate completă). Dezvoltarea staturoponderală şi psihomotorie[1] se opreşte. Se ajunge la debilitate mintală definitivă. În mod obişnuit, lipsesc tulburări neurologice specifice (convulsiile sînt excepţionale).

Deficienţa de galactochinază se caracterizează clinic prin cataractă, cu debut în primele luni de viaţă.

Anatomopatologic, leziunile hepatice de tip *hepatită cronică cirogenă* sînt manifeste din primele săptămîni de viaţă. Ulterior, apar leziuni renale, cerebrale şi ale cristalinului.

Fig. 2.A — Schema metabolismului galactozei.



---

[1] Retardul mintal devine evident.

Biochimic, esențiale pentru diagnostic sînt galactozemia crescută la peste 1g ‰, sucremia totală, de asemenea crescută (2—3 g‰, pe socoteala galactozei) și glicemia scăzută, uneori pînă la 0,10 g‰. Proba de încărcare la galactoză este pozitivă (poate antrena hipoglicemie și hipokaliemie accentuate).

Tratamentul constă din administrarea strictă a unui regim fără galactoză prin excluderea laptelui și derivaților săi [1]. Se recomandă alimentația cu hidrolizate de cazeină, preparate cu lapte delactozat (Galactomin) sau preparate de soia (Caseolact: proteine provenite din cazeină și soia; Cho-Free: conține ulei de soia și proteine, fără hidrocarbonate; Nutramigen: produs din glucoză, tapioca, porumb și hidrolizate enzimatice de cazeină) [2]. Succesul terapeutic este asigurat de depistarea precoce, prin testarea activității P-galactotransferazei în eritrocitele din sîngele cordonului ombilical, la naștere.

Evoluția depinde de precocitatea diagnosticului. Leziunile oculare, odată apărute, dispar lent și incomplet. Debilitatea mintală este definitivă și independentă de precocitatea diagnosticului și a tratamentului. În condițiile excluderii galactozei din alimentație, tulburările digestive dispar, cpoilul crește în greutate, dar leziunile hepatice sînt ireversibile.

Fenilcetonuria (oligofrenia fenilpiruvică) și hiperfenilalaninemiile

Fenilcetonuria „clasică" este o tulburare metabolică ereditară a fenilalaninei (aminoacid aromatic) și cea mai frecventă *encefalopatie metabolică*. Se transmite autozomal-recesiv. Frecvența heterozigoților în populație este mare. Fenotipic, aceștia sînt normali, dar predispuși la psihoze depresive. Pot fi detectați prin dozarea fenilalaninei sau tirozinei în sînge, după prealabila ingestie a 100 mg/kg/corp.

Clinic, copilul este normal la naștere; uneori, și în primele săptămîni sau luni după naștere. Simptomele clinice au pe prim plan tulburările neuropsihice: debut cu iritabilitate excesivă și, uneori, crize de convulsii. Sugarul stă în șezut către vîrsta de 1 an, merge cu întîrziere, începe să vorbească la 3—4 ani (adesea nu realizează decît pronunțarea cîtorva cuvinte pe care le repetă neîncetat). Întîrzierea în dezvoltarea psihomotorie este progresivă. Retardul mintal este evident. În 95% din cazuri QI nu depășește 50. Copilul este agitat, își mișcă mîinile, balansează trunchiul dinainte-înapoi, merge cu pași mici, aplecîndu-se înainte. Prezintă rigiditate și hipertonie de tip extrapiramidal, tremurături, reflexe vii, polikinetice, trepidație epileptoidă a piciorului, clonus al rotulei. La 1/3—1/4 din cazuri survin crize epileptice și, uneori, spasme în flexie. Există perturbări ale traseelor electrice cerebrale. Alături de tulburările neurologice și psihice se mai notează: dezvoltarea insuficientă staturoponderală, păr blond, depigmentat, ochi de culoare albastru-deschis, eczemă; uneori, *vărsături*, precoce ca prime manifestări. Urinile și sudoarea au miros caracteristic (de șoarece). Obezitatea poate fi prezentă la vîrsta de 1 an.

Testele biologice de depistare. La nou-născuți, înainte de părăsirea maternității (a 5-a, a 7-a zi) se face testul sanguin de inhibiție bacteriană (testul Guthrie), bazat pe inhibarea unei tulpini de B. subtilis cu beta-2- thienylalanină (antagonist al fenilalaninei) [3]. Alte teste sanguine folosite sînt: *metoda fluorimetrică*, metoda *enzimospectrofotometrică* şi metoda *cromatografică*. Ele demonstrează o creştere ascendentă a fenilalaninei. Testele urinare de depistare cuprind: *reacţia cu perclorură de fier* şi *reacţia cu hîrtie reactiv Phenistix*. Reacţia cu perclorură de fier *(testul Fölling)* este pozitivă cînd la amestecarea a 5 ml reactiv cu 1 ml urină apare în cîteva secunde o coloraţie verde mai mult sau mai puţin intensă.

---

[1] Singura sursă de galactoză la sugar.

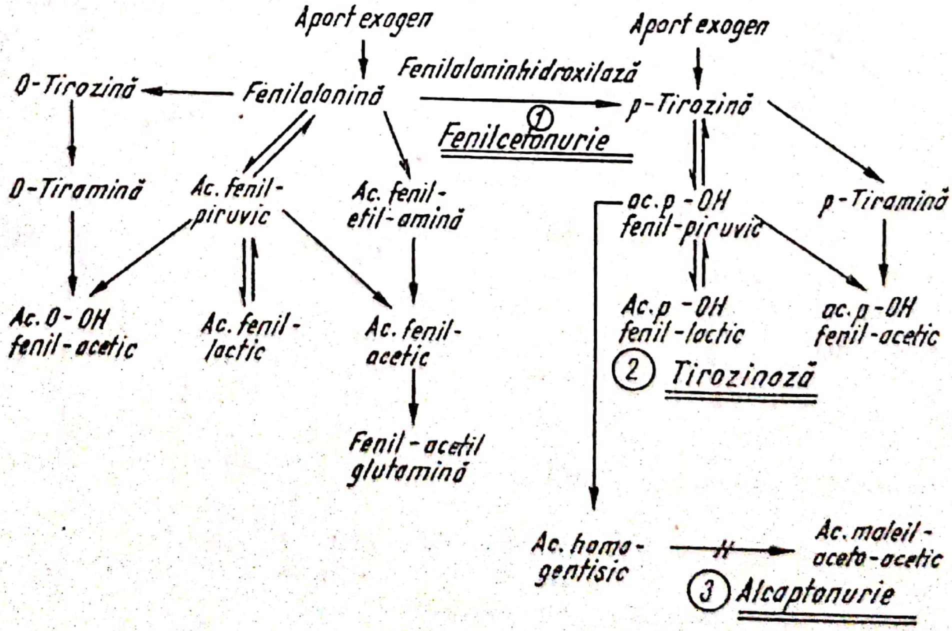
[2] Eficacitatea dietei poate fi monitorizată prin măsurarea concentrației în galactozo-1-fosfat a hematiilor; nu trebuie să depășească 2 mg la 100 ml lizat de masă eritrocitară.

[3] *Testul Guthrie*. O picătură de sînge absorbită pe hîrtie de filtru, este expediată unui centru specializat. Creșterea unei tulpini particulare de bacil subtilis este inhibată de beta-tienil-alanină. În prezența fenilalaninei, acidului fenilpiruvic și acidului fenillactic inhibiția este sistată. Studiul creșterii microbiene în prezența sîngelui de pe hîrtia de filtru permite depistarea indivizilor cu hiperfenilalaninemie. Creșterea microbiană este proporțională cu concentrația fenilalaninei din picătura de sînge.

Patogenic, este vorba de absenţa sau lipsa de activitate a fracţiunii labile a fenilalaninhidroxilazei care în mod normal, în prezenţa NADP redusă, transformă fenilalanina în tirozină (fig. 2.B) Rezultă creşterea fenilalaninei în serul sanguin (peste 20 mg/dl) şi în LCR şi eliminarea excesivă de fenilcetone în urină. În acelaşi timp, metaboliţii normali ai fenilalaninei sînt produşi în exces şi eliminaţi în cantitate mare în urină, fără ca nivelul lor în sînge să fie deosebit de important. Se remarcă, în plus, excreţia excesivă de acid p. hidroxifenilpiruvic, acid hidroxifenilacetic şi acid p. hidroxifenillactic. Un caracter biochimic major este excreţia derivaţilor ortohidroxilaţi ai fenilalaninei. În ceea ce priveşte explicarea biochimică a tulburărilor clinice se pot face următoarele aprecieri: există posibilitatea ca feniletilamina să exercite efecte toxice asupra creierului, dar nu se pot stabili corelaţii între QI şi creşterea concentraţiei fenilalaninei, acidului fenilpiruvic sau a altor derivaţi din sînge. Administrarea unui inhibitor al monoaminoxidazei (care împiedică degradarea feniletilaminei) agravează tulburările neurologice (în special tremurăturile şi hiperreflectivitatea). În plus, i se atribuie feniletilaminei efecte convulsivante. Tulburările de pigmentaţie sînt consecinţa inhibării prin fenilalanină a sistemului tirozinazic.

Forme de boală. Există mai multe forme de boală. Unii bolnavi sînt homozigoţi, iar alţii sînt heterozigoţi pentru două alele mutante diferite ale aceluiaşi *locus* (heterozigoţii pentru o singură alelă sînt fenotipic normali). În forma „clasică“ (defect enzimatic de fenilalaninhidroxilază) care apare la homozigoţi, fenilalanina serică este persistent crescută peste 20 mg /dl (normal: 0,7 —3,5 mg/dl), iar fenilcetonuria şi intoleranţa la fenilalanină sînt evidente din primele săptămîni de viaţă. *Fenilcetonuria „uşoară“* apare la heterozigoţii pentru două alele mutante diferite ale aceluiaşi *locus;* deşi toleranţa la fenilalanină este mai mare, dietoterapia este necesară pentru prevenirea

Fig. 2.B. — Schema metabolismului fenilalaninei.



retardului mintal. *Fenilcetonuria „tranzitorie"* (variantă alelică pentru *locus*-ul fenilalaninidroxilazei) se caracterizează prin dispariţia intoleranţei la fenilalanină în cursul primului an de viaţă, dietoterapia fiind necesară numai în perioada respectivă. *Deficienţa de dihidropteridin-reductază* este o formă rară în care convulsiile şi retardul motor progresează chiar cu dietoterapie (este justificată administrarea de levodopa şi 5-hidroxitriptofan). *Hiperfenilalaninemia* se caracterizează prin nivelul mai puţin crescut al fenilalaninei serice (sub 15 mg/dl) în condiţiile unui aport normal de fenilalanină, creşterea tirozinemiei la încărcarea cu fenilalanină şi absenţa fenilcetonelor în urină; nu este necesar tratamentul dietetic. *Tirozinemia nou-născutului*, caracterizată prin fenilalaninemie şi tirozinemie este semnalată de obicei la prematuri fiind consecinţa unei imaturităţi funcţionale enzimatice (fenilhidroxilază şi p. hidroxifenil-piruvic-acid-oxidază). Există de asemenea o formă determinată de *deficienţa de fenilalanintransaminază*.

Tratamentul fenilcetonuriei are 3 obiective: regim alimentar sărac în fenilalanină [1], aport suplimentar de tirozină şi administrarea acidului glutamic sau a altor substanţe. Pentru a preveni deteriorarea intelectuală, dietoterapia trebuie începută înainte de vîrsta de 3 luni. Se recomandă fie o dietă sintetică (aport proteic sub forma de aminoacizi puri), fie hidrolizate de cazeină, din care s-a înlăturat prin hidroliză fenilalanina, tirozina şi triptofanul şi care ulterior au fost reîmbogăţite numai cu tirozină şi triptofan. În raport cu vîrsta copilului, acest regim este completat cu hidrocarbonate sub formă de făinoase (amidon) şi zahăr, ulei (de arahide, de măsline sau de porumb), legume (fără cartofi), săruri minerale, vitamine şi o mică cantitate de lapte (10 ml/kgcorp/zi), în scopul furnizării unei cantităţi de fenilalanină. Se folosesc Lofenalac (proteine 15%, lipide 18%, glucide 57%, cu 80 mg fenilalanină la 100 g pulbere, Berlophen etc.) În ultima vreme, hidrolizatoarelor de cazeină obţinute prin hidroliză acidă le sînt preferate lizatele de proteină obţinute pe cale enzimatică (Cymogram cu 10 mg fenilalanină la 100 g pulbere [2]).

Evoluţia este severă: degradarea intelectuală cu debut în primele luni de viaţă progresează rapid în primii ani şi ulterior mai lent. Depistarea precoce (din primele săptămîni de viaţă) şi tratamentul adecvat pot asigura o dezvoltare intelectuală normală. Trebuie menţinută în regim o mică cantitate de fenilalanină pentru a asigura o fenilalaninemie de 3—8 mg%. Tratamentul este justificat şi la copiii la care depistarea se face mai tîrziu (chiar şi la înapoiaţi mintali), dar restituţia nu este completă. Scoaterea completă a fenilalaninei din regim antrenează: scăderea fenilalaninemiei (la 1—3 mg%); accentuarea pigmentării; cicatrizarea leziunilor cutanate; amendarea unor tulburări de caracter şi de comportament; dispariţia convulsiilor; regularizarea traseelor electrice cerebrale; atenuarea agitaţiei şi iritabilităţii. Durata tratamentului de excludere este de 4—5 ani (după unii autori, pînă în copilărie sau adolescenţă).

ABERAŢII CROMOZOMICE

Aberaţiile cromozomice vor fi expuse pe scurt sub formă de tabele (vezi tabelele 11—17).

EMBRIOPATII ŞI FETOPATII

Factorii nocivi care pot acţiona asupra embrionului sau fătului se numesc *agenţi teratogeni*. Există în viaţa intrauterină o perioadă embrionară, cu o durată de aproximativ 12 săptămîni şi o

---

[1] Limitarea aportului de fenilalanină va ţine seama de condiţia de a nu interfera creşterea şi dezvoltarea normală. Trebuie să fie însă suficient de strictă pentru ca sistemul nervos să nu fie afectat.

[1] *Minafen* conţine 20 mg fenilalanină la 100 g pulbere.

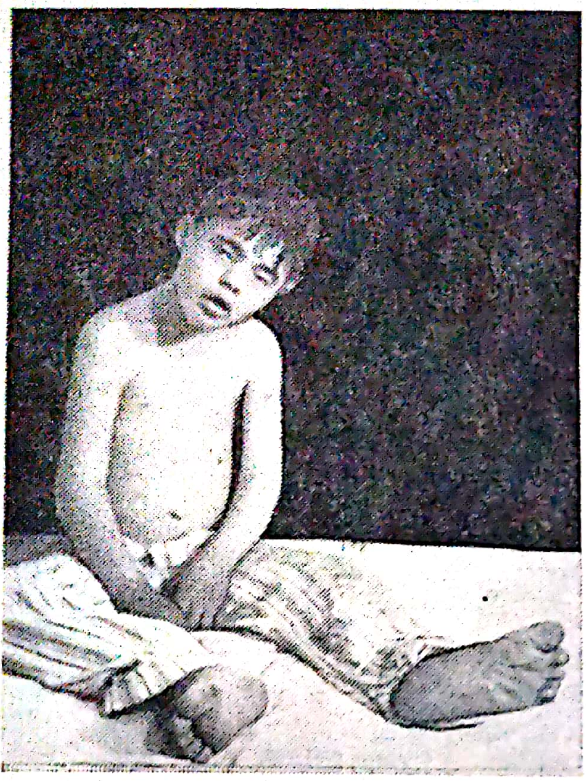


Fig. 3. Sindrom Down.

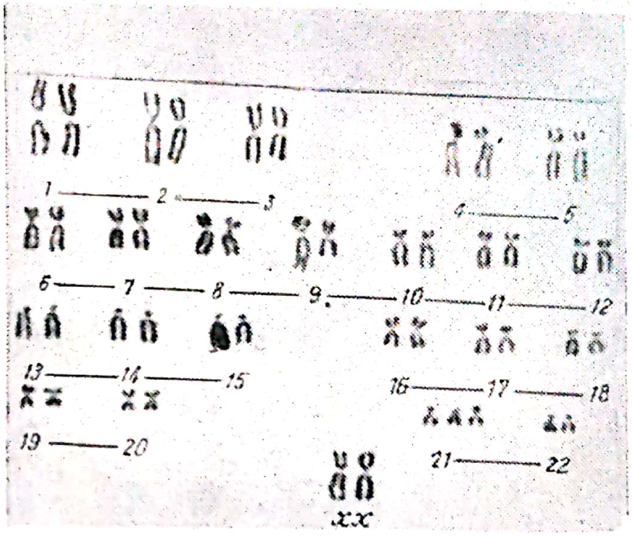

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
xx

Fig. 4. Trisomie 21 (47. XX. +21)

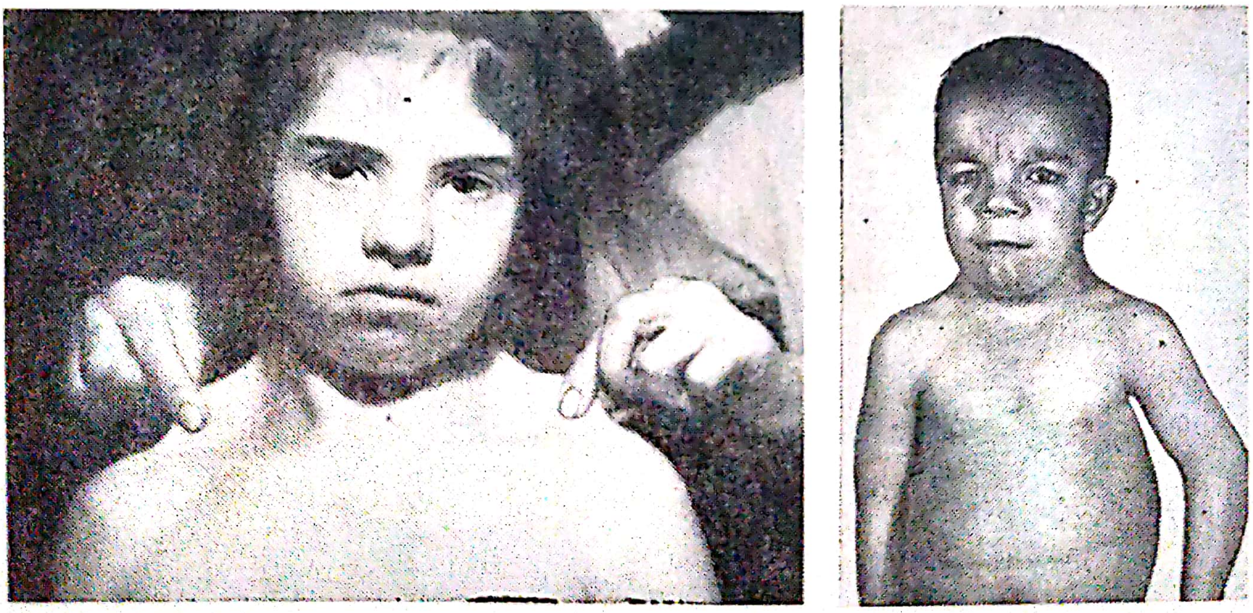


Fig. 5. Sindrom Turner. A — Sex feminin; B — Sex masculin.

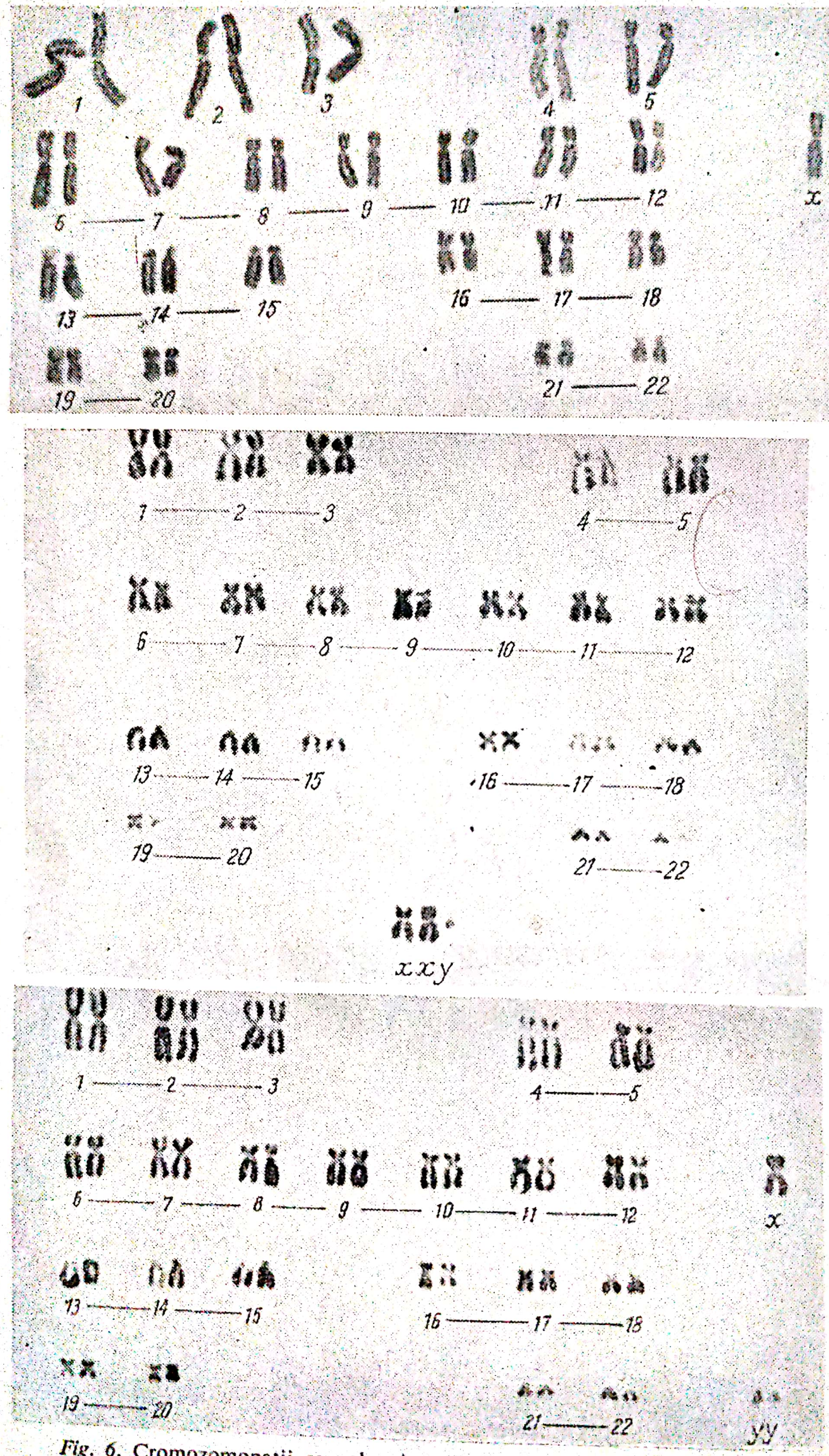

1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12 x
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22
1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22
xxy
1 2 3 4 5
6 7 8 9 10 11 12 x
13 14 15 16 17 18
19 20 21 22 yy

Fig. 6. Cromozomopatii sexuale. A — Constituţie XO (sindrom Turner); B. — Constituţie XXY (sindrom Klinefelter); C. — Constituţie XYY.

TABELUL 11

Harta genică a cromozomilor

Cromozomul 1	Cromozomul 2	Cromozomul 3
6-Fosfogluconat dehidrogenaza Enolaza—1 Fosfoglucomutaza-1 Amilaza salivară Amilaza pancreatică Cataracta zonulară Grupul sanguin Duffy Uridin monofosfat Kinaza Grupul sanguin Rhesus Eliptocitoza Adenilat kinaza-2 Peptidaza-C Genele ARN-5S Guanilat kinaza-1 Fumarat hidrataza UDPG glucozo-pirofosforilază Alfa-L-fucozidază	Fosfataza acidă eritrocitară Malat dehidrogenaza-1 citoplasmică (NAD-dependentă) Izocitrat dehidrogenaza-1 citoplasmică (NAD-dependentă)	Galactozo-1-fosfat uridil transferază Aconitaza mitocondrială

TABELUL 11 (continuare)

<table>
<tr><th>Cromozomul 4</th><th>Cromozomul 5</th><th>Cromozomul 6</th><th>Cromozomul 7</th></tr>
<tr><td>Fosfoglucomutaza</td><td>Hexozaminidaza-B
Interferon-2
Sensibilitatea la toxina difterică</td><td rowspan="2">Complexul major de histocompatibilitate (HLA-A, B, C şi D; factori ai complementului: C_2, C_4, C_8; properdina; grupul sanguin Chido şi Rodgers)
Pepsinogen-5 urinar
Enzima malică-1 solubilă
Fosfoglucomutaza-3
Superoxidaza dismutază-2
Glioxilaza</td><td rowspan="2">Malat dehidrogenaza-2 mitocondrială
Factor XII (Hageman) al coagulării
Antigen SV40-T</td></tr>
<tr><td colspan="2">Adenina B
Activatorul esterazei</td></tr>
</table>

TABELUL 11 (continuare)

Cromozomul 8	Cromozomul 9	Cromozomul 9	Cromozomul 11
Glutation-reductaza	Adenilat kinaza-1 Grupa sanguină ABO Osteo-oniho-disostoza (unghie-rotulă) Adenilat kinaza -3 Aconitaza-S solubilă	Transaminaza glutamat oxalacetică-1 solubilă Hexokinaza-1 Pirofosfataza inorganică Glutamat-gamma-semialdehidsintetaza Adenozin kinaza	Lactat-dehidrogenaza A Fosfataza acidă-2 Esteraza A4 Antigen letal (3 loci)

TABELUL 11 (continuare)

Cromozomul 12	Cromozomul 13	Cromozomul 14	Cromozomul 15	Cromozomul 16
Lactat dehidrogenaza-B Peptidaza-B Triozofosfat-izomeraza Serina hidroximetil Transferaza (glicina-A) Citrat sintetaza mitocondrială Enolaza-2 Gliceraldehid-3-fosfat dehidrogenaza	ARN-ribozomal Esteraza-D Retinoblastomul	ARN-ribozomal Triptofanil-ARNt-sintetaza Nucleozid-fosforlaza	ARN-ribozomal Manozofosfat izomeraza Hexozaminidaza A Piruvat kinaza-3 Beta 2-microglobulina Izocitratdehidrogenaza mitocondrială	Adenină fosforibozil transferaza Lecitin-colesterol acil-transferaza Lanţul alfa al haptoglobinei Timidin-kinaza mitocondrială

TABELUL 11 (continuare)

Cromozomul 17	Cromozomul 18	Cromozomul 19	Cromozomul 20	Cromozomul 21
Timidin-kinaza solubilă Galactokinaza	Peptidaza-A	Fosfohexozo-izomeraza Sensibilitatea la virusul polio Peptidaza-D	Adenozin-deaminaza Enzima desmosterol-colesterol Inozin-trifosfataza	ARN-ribozomal Superoxid-dismutaza-1 dimerică sau citoplasmică Sensibilitatea la interferon Fosforibozil-glicin-amido-sintetaza

TABELUL 11 (continuare)

Cromozomul 22	Cromozomul X	Cromozomul Y
ARN ribozomal	Fosfoglicerat kinaza Alfa-galactozidaza (boala Fabry) Hipoxantin-guanin fosforibozil transferaza Glucozo-6-fosfat dehidrogenaza Hemofilia A Miopatia Duchenne tardivă (tip Becker) Cecitatea la culori Ihtioza Albinismul ocular Retinoschizis Grup sanguin Xm şi Xg (peste 150 de trăsături se transmit legate de X)	Factori de diferenţiere testiculară Antigen Y

TABELUL 12

Sindroame cromozomice

Cromozomul 1	Cromozomul 2	Cromozomul 3
Nici un sindrom cromozomic precis. Anomaliile numerice și structurale sînt, după toate aparențele, letale în cele mai multe cazuri. Trisomia 1, completă n-a fost observată decît în avorturile spontane precoce. Se cunosc puține cazuri cu remanieri structurale: *r(1)* și *trisomie parțială 1q*	Nici un sindrom clinic net individualizat. În avorturi spontane foarte precoce au fost observate trisomii 2 complete. Există rare cazuri de remanieri structurale neechilibrate: *trisomii parțiale 2p sau 2q*, inversii pericentrice la cupluri cu tulburări de reproducere, avorturi spontane, nou-născuți cu malformații.	Sindroame puțin importante: *trisomie parțială 3p, sindrom de duplicație 3q 21 q ter, deleție 3p 25 pter*

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 4	Cromozomul 5	Cromozomul 6
Patologie bogată: *monosomia 4p* (hipotrofic severă, encefalopatie marcată, microcefalie, „cască de războinic grec"); *trisomia 4 p* (nas de boxer: aplazia oaselor proprii ale nasului); *trisomia parțială 4 q* (absența depresiunii bazei nasului, gură „ca un fund de găină"); *monosomia parțială 4* q (urechi „de faun", nas „în vînt")	*Monosomia 5 p (sindromul „mieunatului de pisică"):* țipăt caracteristic, microcefalie, hipertelorism, facies lunar — la sugar; față îngustă; mandibulă mică, unghiuri mandibulare șterse — la copilul mare *Trisomia 5 p* (hipotelorism, mandibulă lată; contratipul monosomiei 5 p)	Patologie săracă: *trisomie parțială 6 p* (blefarofimoză, gură mică, nas bulbos); *ring-cromozomul* 6

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 7	Cromozomul 8	Cromozomul 9
Patologie săracă: *trisomie parțială 7 q* (dismorfie facială discretă)	Patologie bogată. *Trisomia 8 omogenă sau în mozaic:* față alungită, buză inferioară groasă și „căzută", anomalii osteo-articulare. *Trisomia 8 q ter* (punct de ruptură între q21 și q24): dismorfie craniofacială, anomalii osteoarticulare. *Trisomia 9 p:* dismorfie minoră, nanism.	Patologie bogată: *trisomia 9 p* (brahicefalie, nas voluminos și grosolan, rictus unilateral, „mînă" anxioasă); *trisomia 9 q* (față subțiată, nas coroiat, microretrognație, hipotrofie, degete lungi și anormal poziționate); *trisomia 9* (aparent omogenă sau în mozaic: dismorfie craniofacială, alte anomalii); *monosomia 9 p* (trigonocefalie, fante palpebrale oblice în sus și în afară, buză superioară alungită); *ring-cromozomul 9*

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 10	Cromozomul 11	Cromozomul 12
Trisomie parţială 10 q : frunte înaltă şi bombată, faţă lată şi plată, fante palpebrale strîmte, hiperlaxitate ligamentară; *trisomie 10 p:* hipotrofie severă, dolicocefalie, buză „de broască ţestoasă", anomalii osteoarticulare; *monosomie parţială 10 p:* fenotip necaracteristic	Patologie săracă: *trisomia parţială 11 q* (nas cărnos, „filtru" proeminent, microretrignaţie, membre flectate); *monosomia parţială 11 q* (trigonocefalie, trăsături grosolane)	*Trisomia 12 p:* nou-născuţi mari, turicefalie, faţă plată. *Monosomia parţială 12 p:* hipotrofie, microcefalie; frunte îngustă, nas ascuţit, micrognţie

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 13	Cromozomul 14	Cromozomul 15
Trisomia 13 (unul din „marile sindroame citogenetice") sau sindromul Patau: palatoschizis, microftalmie, hexadactilie, moarte precoce, persistenţa Hb embrionare Gower 2, nuclei ai polinuclearelor neutrofile cu proeminenţe în formă de „stropi de noroi". *Trisomia 13 parţială. Monosomia 13 parţială:* profil „grecesc", incisivi „de iepure", retinoblastom	*Trisomia 14 proximală:* cariotip cu 47 de cromozomi cu supranumerar corespunzînd braţului scurt, centromerului şi porţiunii proximale 14 q; nas proeminent, gură caracteristică. *Trisomia 14:* rară (2 cazuri dintre care unul în mozaic)	Patologie săracă: *trisomia 15 proximală* (faţă ovală, pomeţi ridicaţi, orbite profunde; un cromozom suplimentar, remaniat cuprinzînd braţul scurt, centromerul şi partea proximală a braţului lung); *ring-cromozomul 15*

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 16	Cromozomul 17	Cromozomul 18
Fără sindroame clinice (trisomia 16 este aberaţia autozomică cea mai des găsită în produsele de avort spontan)	Nici un sindrom clinic cunoscut. Rol important în remanierile dobîndite din cursul hemopatiilor maligne: i (17 q) este un model de evoluţie clonală în cursul transformării blastice din leucemia mieloidă cronică (poate fi observat şi în leucemii mielocitare acute ca şi în sindroame limfoproliferative)	Patologie foarte bogată. *Trisomia 18 :* în 80% din cazuri, cariotip 47, XY (XX), +18; în 10% din cazuri, mozaic; în 10% din cazuri aneuploidie dublă (astfel ca 48, XXY, +18); urechi „de faun", micrognaţie, proeminenţă occipitală, degete încălecate, bazin strîmt, picioare „în piolet", hipotrofie importantă, frecvenţă crescută a arcurilor (dermatoglife), moarte precoce. *Monosomia 18 p* (sindromul 18 p-): nanism, faţă rotundă, urechi mari şi decolate, gură mare, anomalii dentare, deleţie francă (uneori în mozaic). *Monosomia parţială 18 q* (sindromul 18 q-); retracţia feţei mijlocii, gură de crap, dermatoglife cu exces de spirale. *Ring-cromozomul 18*

TABELUL 12 (continuare

Cromozomul 19	Cromozomul 20	Cromozomul 21
Patologie săracă: *trisomie 19 q*	Patologie săracă: *trisomie 20 p*	*Trisomia 21* (liberă, translocație, în mozaic, parțială, aneuploidie asociată): retard mintal, hipotonie, față rotundă și plată, oblicitate în sus și în afară a fantelor palpebrale, pete Brushfield, urechi mici, ceafă plată, clinodactilie; tulburări ale metabolismului triptofanului, activitate plachetară scăzută, activități enzimatice, (fosfatază alcalină leucocitară, G-6-PD etc.) crescute, sensibilitate farmacologică particulară (deficit colinergic), tulburări imune (IgG scăzute, antigen Australia frecvent pozitiv), tulburări hematologice (formula Arneth deviată la stînga, turnover al elementelor sanguine modificat). *Ring-cromozomul 21* (contratipul trisomiei 21): hipertonie, rădăcina nasului proeminentă, oblicitate palpebrală în jos și în afară, occiput proeminent urechi mari. *Monosomia 21 proximală:* dismorfie discretă

TABELUL 12 (continuare)

Cromozomul 22	Cromozomul X și cromozomul Y
Trisomia 22: retard mintal foarte marcat, hipotrofie staturo-ponderală, micrognație, fitru lung și profund, urechi mari și rotate posterior, tuberculi sau sinusuri preauriculare. *Ring-cromozomul 22:* urechi „de ciută“, sprîncene implantate jos	Constituția 45, X sau sindromul Turner: nanism, agenezie ovariană, impuberism cu amenoree primară și sterilitate, malformații evocatoare; *constituția 47, XXX* („superfemele“): anomalie frecventă dar neasociată cu un sindrom clinic adevărat; *constituția 48, XXXX:* frecvență mică, dismorfii mai accentuate ca în constituția XXX, față ovalară, „aer“ fals de mongolism, retard mintal moderat; *constituția 49, XXXXX:* înfățișare „grea“, hipertelorism, „aer“ fals de mongolism. Sindromul Klinefelter (47, XXY): ginecomastie, atrofie testiculară (cu anomalii genitale asociate: ectopie testiculară, hipospadias, hipoplazia penisului și burselor), sterilitate, talie mare, (longilini), cu membre lungi, musculatură săracă, piele fină, pilozitate redusă (lipsesc dismorfii importante); *băieții 46, XX:* ginecomastie, atrofie testiculară, sterilitate; *constituția 47, XYY:* talie mare, fecunditate în general normală (bivalentul sexual se formează normal, supranumeralul Y fiind eliminat prin nedisjuncție selectivă înainte de spermatogeneză), risc social crescut; *constituția 48, XXYY:* fenotip Klinefelterian, hipogonadism, debilitate profundă, agresivitate; *constituția XXXXY:* dismorfie craniofacială (înfățișare ovală, hipertelorism, oblicitate palpebrală în sus și în afară, rădăcina nasului aplazică, sinostoza radiocubitală, retard mintal profund.

TABELUL 13

1. Cromozomopatii autozomice numerice

Numele genetic	Numele clinic	Cariotipul	Principalele semne şi simptome clinice
1	2	3	4
Trisomia G (21)	Sindrom Down (mongolism) (fig. 3)	47, XX (sau XY), + 21 (fig. 4)	Întîrziere mintală şi motorie, cu hipotonie musculară. Brahicefalie, occipital turtit. *Epicantus*, fante palpebrale oblice, uneori strabism şi nistagmus. Iris pătat (pată Brushfield). Nas mic, cu baza lărgită. Gură permanent deschisă, protruzia limbii, dinţi mici, *cheilopalatoschizis* (ocazional), boltă palatină ogivală, limbă brăzdată, buze fisurate. Urechi malformate, cu helix unghiular, suprapus şi antihelix proeminent. Gît lat şi scurt, cu *cutis laxa* la ceafă. *Pielea:* plică palmară simiană, dermatoglife anormale, o singură linie de flexie a degetului al V-lea. *Scheletul:* mîini late şi scurte, clinodactilie, hipoplazia falangei mijlocii a degetului al V-lea spaţiu mare între halux şi degetul al II-lea, cu plică plantară în continuare, hiperlaxitate articulară, cifoză dorsolombară, torace în pîlnie sau carenă, sin-(poli)-dactilie, picior strîmb (uneori). *Radiologic:* displazia bazinului, proeminare laterală a oaselor iliace, margine iliacă inferioară turtită, micşorarea unghiului acetabular şi iliac. Alte semne: diastaza drepţilor abdominali, hernie ombilicală, cardiopatii congenitale frecvente (defecte septale), stenoză sau atrezie duodenală, imperforaţie anală, agenezie pancreatică, anomalii renale, criptorhidism, penis mic.
Trisomia E (18)	Sindrom Edwards	47, XX (sau XY), + 18	Întîrziere mintală şi motorie gravă, insuficienţa dezvoltării, hipertonie, anomalii cerebrale variate. Prematuritate la termen (greutate mică la naştere). Boală subletală (moarte pînă la 1 an), mai frecventă la fete. Microcefalie cu occiput proeminent. *Ochii:* microftalmie, coloboma, fante palpebrale mici, opacităţi corneene. *Urechile:* jos inserate, malformate. *Nas* „grecesc“ sau nas „în vînt“. *Gura:* *cheilopalatoschizis*, buză superioară mică, micrognaţie. Gît palmat. *Pielea:* dermatoglife anormale, plică simiană. *Scheletul:* suprapunerea indexului pe degetul al III-lea, picioare „în fund de balansoar“, degetele la picioare scurte, groase, dorsiflectate, stern scurt, pelvis mic, agenezia extremităţilor, picior scobit sau varus-echin. Hipoplazia unghiilor. *Alte semne:* cardiopatii (boală congenitală de inimă, în special DSV şi CA), anomalii renale (rinichi în potcoavă), criptorhidism, hernie inghinală sau ombilicală. Arteră ombilicală unică.
Trisomia D (13)	Sindrom Patau	47, XX, +13 sau 47, XY, + 13	Întîrziere mintală şi motorie, întîrzierea dezvoltării, convulsii, holoprosencefalie. Prematuritate la termen, supravieţuire pînă la 1 an. Microcefalie, defecte osoase craniene. Micro- sau anoftalmie, orbită puţin adîncă, coloboma, opacităţi corneene, hipotelorism. Nas mare, lat, cu aspect de bulb.

1	2	3	4
			Gura: micrognaţie, *cheilopalatoschizis.* *Urechile:* jos inserate şi/sau malformate, surditate. Pielea şi fanerele: cută palmară unică, dermatoglife anormale, defecte ale scalpului, hemangioame, unghii hiperconvexe. *Scheletul:* degetul al V-lea suprapus pe degetul al IV-lea, sin(poli)-dactilie, unghii hiperconvexe, police retroflectat, deformarea flexiei degetelor, picioare „în fund de balansoar". Alte semne: malformaţii cardiace variate (DS, CA), hernie ombilicală şi inghinală, uter bicorn, criptorhidism, anomalii renale (rinichi polichistic), persistenţa HbF, arteră ombilicală unică.

2. Cromozomopatii autozomale structurale

1	2	3	4
Deleţia braţului scurt al cromozomului 4	—	46, XY (sau XX), 4 p-	Greutate mică la naştere, întîrziere mintală severă. Osificare întîrziată. Microcefalie, hipertelorism, epicantus, ptoză, coloboma, nas coroiat, palatoschizis, micrognaţie. Hernie inghinală, gropiţă sacrată, hipospadias, criptorhidism.
Deleţia braţului scurt al cromozomului 5	Sindromul „mieunatului de pisică"	46, XY (sau XX), 5 p-	Întîrziere mintală şi motorie gravă, hipotonie. Greutate mică la naştere, dezvoltare insuficientă, ţipăt anormal de la naştere pînă la (sau peste) 5 luni. Microcefalie. Facies rotunjit. Hipertelorism, fantă antimongoliană, *epicantus*, strabism, atrofie optică. Micrognaţie, ocazional, *palatoschizis*, urechi jos inserate, proeminente, malformate. Dermatoglife anormale. Malformaţii de inimă variate (ocazional). Hernie inghinală, diastaza drepţilor abdominali, aripă iliacă mică. Metacarpiene şi metatarsiene mici, sindactilie parţială, picior plat. Plică simiană.
Deleţia braţului scurt al cromozomului 18	—	46, XX (sau XY), 18 p-	Întîrziere psihomotorie gravă, hipotonie. Statură mică. Microcefalie. Facies rotunjit, micrognaţie, urechi jos inserate. *Epicantus*, hipertelorism, baza nasului plată. Greutate mică la naştere. Stigmate de sindrom pseudo-Turner. Mîini „ca butucul", police sus situat, membrane interdigitale parţiale la picioare. Dermatoglife caracteristice.
Deleţia braţului lung al cromozomului 18	—	46, XY (sau XX), 18 q-	Întîrziere severă mintală şi de dezvoltare. Hipotonie, convulsii; ortostatismul şi mersul sînt imposibile; voce profundă. Greutate şi talie mici la naştere. Microcefalie. Retracţie mediofacială. *Epicantus*, hipertelorism, *nistagmus*, iris de culoare deschisă. „Bot de peşte" *cheilopalastoschizis*, mandibula proeminentă. Urechi jos inserate, antihelix şi antitragus proeminente, atrezia canalelor auditive, surditate. Dermatoglife anormale, edeme ale picioarelor. *Scheletul:* gropiţe acromiale şi metacarpiene, degete ascuţite, implantarea anormală.

1	2	3	4
			a degetelor picioarelor, *varus equin*, coaste supranumerare. Genitourinar: hipoplazie genitală criptorhidism. Ocazional, boală congenitală de inimă
Deleția brațului lung al cromozomului 13	— —	46, XX (sau XY) 13, q-	Greutate mică la naştere, retard mintal sever, insuficiența dezvoltării. Microcefalie, trigonocefalie, rădăcina nasului plată şi lățită, hipertelorism, ptoză, epicantus, microftalmie, coloboma, retinoblastom, micrognație. Boală congenitală de inimă. Displazia şoldului. Criptorhidism. Police hipoplastic sau absent, clinodactilie (deget V), sindactilie (la picioare).
Cromozomul 18 inelar *(ring-cromozomul 18)*	—	46, XX (sau XY), r (18)	Întîrziere mintală. Microcefalie, rareori dolicocefalie, convulsii, păr jos inserat. Epicantus, hipertelorism, fantă antimongoliană, strabism şi ptoză. Boltă ogivală, palatoschizis, micrognație. Urechi jos inserate, atrezia urechii medii, surditate, linie palmară unică, dermatoglife anormale. Scheletul: sindactilie la picioare, bradidactilie, picior strîmb sau în formă de „fund de balansoar", degetele suprapuse la picior, police situat proximal. Cardiopatii congenitale, mameloane depărtate.
Deleția brațului lung al cromozomului 22	Ph cromozom (cromozom Philadelphia)	46, XY (sau XX), 22 q-	Leucemie granulocitară cronică. În realitate cariotip echilibrat căci fragmentul deletat este translocat la extremitatea distală a lui 9 q.
Constricții, rupturi şi rearanjamente la cromozomii omologi	Sindrom Bloom	46, XX (sau XY)	Greutate mică la naştere, nanism, față îngustă (hipoplazia malarului), dolicocefalie, *rash* eritematos cronic (fotosensibilitate cutanată), tendință la malignitate (leucemie, în special); IgG, IgA şi IgM scăzute.
Idem la neomologi	Anemia Fanconi	46, XX (sau XY)	Pancitopenie, dismelie (police şi radius hipoplastice), statură mică, microcefalie, retard mintal inconstant, diskeratoză, tulburări de pigmentație.

TABELUL 13 (continuare)

3. Cromozomopatii sexuale

1	2	3	4
Constituția XO	Sindrom Turner (disgenezie gonadică) (fig. 5, A)	45, X (cromatină sexuală negativă) (fig. 6, A)	*La naştere* greutate mică, edemul dosului mîinilor şi picioarelor, plici cutanate ale cefii, statură mică. *Copilărie:* gît palmat, păr jos inserat, mandibulă mică, urechi proeminente, epicantus, boltă ogivală, torace lat cu mameloane îndepărtate, cubitum valgum, unghii hiperconvexe. *Pre- şi pubertate:* statură mică (nanism), întîrzierea maturării sexuale, creşterea gonadotropinelor plasmatice şi urinare; excreție urinară de estrogeni foarte scăzută; disgenezie gonadică (histopatologic), infertilitate. *Defecte asociate:* coarctația aortei, rinichi în potcoavă.

TABELUL 13 (continuare)

1	2	3	4
Trisomia X	Triplo-X (Super-femele)	47, XXX	Clinodactilie, epicantus, hipertelorism, retard mintal variabil, fertilitate variabilă.
Constituţia XXXX şi XXXXX	—	48, XXXX 49, XXXXX	Retard mintal, epicantus, hipertelorism, clinodactilie, plică simiană, sinostoză radioulnară, boală congenitală de inimă.
Constituţia XXY	Sindrom Klinefelter	47, XXY (cromatină sexuală pozitivă) (fig. 6. B)	Manifestări sărace în copilărie: retard mintal, problemă psihosociale, de şcolarizare şi adaptare. Pubertate: dezvoltarea sexuală întîrziată, testiculi mici, phallus mic, criptorhidism, hipospadias, absenţa părului facial, ginecomastie, azoospermie, infertilitate, talie înaltă şi subţire; comportament antisocial, delicvenţă cu frecvenţă crescută: biopsie testiculară; deficienţă sau absenţa celulelor germinale.
Constituţia XYY	—	47, XYY (fig. 6.C)	Tulburări de comportare, agresivitate; talie mare; acnee severă; sinostoză radioulnară, modificări ECG; hipogonadism inconstant.

TABELUL 14

Monosomia şi trisomia 4 p (tip şi contratip): diagnostic diferenţial

	Monosomia 4 p	Trisomia 4 p
Dezvoltare fizică	Hipotrofie	Hipotrofie
Intelect	Retard	Retard
Craniu	Microcefalie	Microcefalie
Schelet	Malformaţii	Malformaţii
Frunte	Proeminentă	Plată
Glabelă	Aplazică	Proeminentă
Oase proprii ale nasului	Proeminente	Hipoplazice
Vîrful nasului	Pătrat	Rotund
Menton	Retras	Masiv
Gît	Lung	Scurt
Dermatoglife	Exces de arcuri	Exces de spirale

---

[1] Tabel alcătuit după J. de Grouchy şi C. Turleau.

TABELUL 15

Trisomia 9 şi monosomia 9 p; diagnostic diferenţial (tip şi contratip)

	Trisomia 9 p	Monosomia 9 p
Cap	Branhicefalie	Trigonocefalie
Ochi	Enoftalmie Oblicitate în jos şi în afară	Exoftalmie Oblicitate în sus şi în afară
Nas	Nas grosolan Narine orientate în jos	Nas scurt Narine orientate în sus
Buză superioară	Scurtă	Alungită
Esofag	Brahimezoesofag	Dolicomezoesofag
Dermatoglife	Exces de arcuri	Exces de spirale

---

[1] Alcătuit după J. de Grouchy şi C. Turleau

perioadă fetală, care „se întinde“ din a 12-a săptămînă pînă la sfîrşitul gestaţiei. Dacă noxa este letală, se produce avortul spontan sau moartea intrauterină a fătului. Noxele de intensitate mai mică nu produc avort sau moartea fătului, dar

TABELUL 16

Trisomia 18 și monosomia 18 q; diagnostic diferențial (tip și contratip)[1]

	Trisomia 18	Monosomia 18 q
Față: Nas	Fin dar bine dezvoltat	Față mijlocie retractată
Urechi	„De faun"; anthelix aplazic; helix șters	Cu fosetă scafoidă profundă; anthelix foarte proeminent; helix evident
Menton	Retro- și micrognat	Proeminent
Bazin	Strîmt	„De broască"
Mîini: Degete	Scurte, încălecate	Fuselate
Dermatoglife	Arcuri	Spirale

---

[1] Alcătuit după J. de Grouchy și C. Turleau.

TABELUL 17

Trisomia 21 și ring-cromozomul 21: diagnostic diferențial (tip și contratip)

	Trisomia 21	Ring-cromozomul 21
Tonus muscular	Hipotonie	Hipertonie
Craniu	Occiput plat	Occiput proeminent
Nas	Rădăcină aplazică	Rădăcină proeminentă
	Narine cu orificii mici și orientate înainte	Narine cu orificii mari și orizontale
Oblicitate palpebrală	În sus și în afară (mongoliană)	În jos și în afară (antimongoliană)
Urechi	Mici; concă mică; conduct auditiv mic	Mari; concă mare; conduct auditiv mare
Dermatoglife	Creste imature	Creste hipermature
Plici palmare	Plică transversă unică (Crookshank)	Normale

---

[1] După J. de Grouchy și C. Turleau.

pot avea efecte nefavorabile asupra dezvoltării lui. Dacă ele acționează în perioada embrionară(în cursul embriogenezei), determină oprirea sau tulburarea dezvoltării unor organe sau a unor funcții și devin cauză de *embriopatii* sau/și *malformații.* După vîrsta gestațională de 3 luni (perioada fetală), factorii nocivi sau neprielnici nu mai pot tulbura organogeneza (practic terminată), dar produc tulburări (fetopatii) similare bolilor postnatale, manifestate după naștere, sau se traduc prin sechele. Există o mare varietate de factori patogenetici *interni* (intrauterini) sau de *mediu extern:* tulburări uteroplacentare și hormonale materne; infecții virale (rubeolă, parotidită epidemică, poliomielită, rujeolă, encefalită epidemică, gripă, hepatită epidemică, herpes, coxsackie, varicelă, mononucleoză infecțioasă, boală cu incluzii citomegalice); infecții bacteriene (sifilis, listerioză) și infestări parazitare (toxoplasmoză); factori endocrini (diabet); factori imuni (izoimunizarea Rh și ABO, boli autoimune); factori mecanici (boală amniotică); factori iatrogeni (aminopterină, talidomidă, testosteron, progesteron, tetraciclină, chinină, clorotiazidă, iod etc.); factori chimici; factori actinici (raze X, ultraviolete).

Embriopatia rubeolică (rubeola congenitală)

Embriopatia rubeolică (sindromul Gregg) a fost descrisă de către Gregg (Australia, 1941). Este vorba de malformații organice complexe, observate la copiii ai căror mame au suferit de rubeolă în cursul gestației. În prezent, sindromul rubeolei congenitale este recunoscut ca o boală contagioasă *activă* cu implicații multisistemice, spectru larg de exprimare clinică şi, în general, cu o lungă perioadă de infecţie activă (persistenţa virusului timp de 12—18 luni). Riscul copilului de a face malformaţii este de 100%, dacă mama a contractat rubeola în primele săptămîni de gestaţie, 40% în luna a 2-a, 10% în luna a 3-a şi 4% în trimestrul al 2-lea şi al 3-lea.

Clinic, se descriu 4 tipuri de malformaţii principale:

— *oculare: cataractă congenitală*, nucleară, uni- sau bilaterală, glaucom, hipoplazie iriană, microftalmie, buftalmie, pseudoretinită pigmentară centrală sau periferică (la F.O.: zone izolate de pigmentare sau de depigmentare), strabism, nistagmus;

— *auriculare:* hipoacuzie parţială sau totală (*surditate* de percepţie de diferite grade şi mutism secundar), tulburări de echilibru, malformaţii ale urechii externe;

— *cardiace:* defecte septale, *persistenţa canalului arterial, stenoza arterei pulmonare* (unei ramuri, mai frecvent), tetradă Fallot, miocardită;

— *dentare:* întîrzierea eruperii, modificări ale smalţului, hipoplazii pînă la adonţie.

Tulburările neuropsihice sînt de asemenea frecvente: întîrzierea dezvoltării psihice pînă la oligofrenie, *(deficienţă mintală)*, hipo- sau hiperkinezii, diplegie sau tetraplegie spastică, tulburarea reflexelor de sugere şi deglutiţie prin leziuni bulbare, *microcefalie*, hidrocefalie (fontanela rămîne mult timp deschisă şi bombată), anomalii cerebrale degenerative şi vasculare. Calcificările intracerebrale sînt rare, ca şi malformaţiile scheletului *(palatoschizis*, malformaţii ale feţei sau extremităţilor: picior varus-echin, sindactilie);malformaţiile aparatului uro-genital (hipospadias) sînt, de asemenea, mai rare. La naştere copilul prezintă: prematuritate sau greutate mică (ulterior dificultate în dezvoltare) şi uneori, *rash* macular-purpuriu, icter (hepatită neonatală) cu hiperbilirubinemie directă, disfuncţie hepatocelulară şi hepatosplenomegalie.

Cele mai comune defecte permanente sînt cataracta, anomaliile cardio-vasculare (în special, canal arterial persistent şi stenoza unei ramuri a arterei pulmonare), surditatea cu mutism secundar, microcefalia şi deficienţa mintală. *Mai puţin frecvente* sînt considerate microftalmia, buftalmia, glaucomul, leziunile retiniene, piciorul varus-echin, sindactilia, hipospadiasul, hipotonia generalizată musculară, diplegia cerebrală, palatul despicat şi anomaliile dentare.

Examenele de laborator furnizează semne de anemie hemolitică, trombocitopenie sub 10 000/mm^3, neuroblastemie, reticulocitoză, scăderea Hb, hiperplazie eritroidă medulară, pleiocitoză în LCR. Este posibilă izolarea virusului timp de 8 luni după naştere în leucocitele periferice, faringe, scaun, urină, LCR (persistenţa virusului face din sugar o sursă de infecţie pentru alţi copii, personalul de îngrijire şi femei gravide); virusul poate fi izolat din cristalin după un interval şi mai lung (3 ani). Serologia pozitivă cu hemaglutininoinhibare, anticorpii neutralizaţi fixatori de complement şi studiile de imunofluorescenţă pentru antigen-anticorp sînt examene utile pentru diagnostic. Dintre celelalte examene de laborator cităm: scăderea IgA şi IgG şi creşterea IgM, precum şi defecte de imunitate celulară [1]. *Radiologic, osos* apar: zone alternante, radiotransparente şi de scleroză în oasele lungi (în special metafizele tibiale proximale şi femurale distale) [2], zone de calcificare provizorie, insuficient mineralizate şi neregulate [3]; *pulmonar:* pneumonii interstiţiale.

---

[1] Ca răspuns la diferite infecţii, inclusiv sifilisul congenital, nou-născutul şi sugarul mic au nivele serice ridicate de IgM (IgM nu trece pasiv prin placentă). Fracţiunea IgM din cordonul ombilical sau serul sugarului poate fi testată prin tehnica indirectă de imunofluorescenţă. O reacţie pozitivă este un indiciu important de sifilis activ.

[2] Oasele lungi au trabeculaţia alterată, striaţii longitudinale şi sînt prost mineralizate. Există asemănări cu sifilisul. Anomaliile scheletice sînt autocorectabile în aproximativ 3 luni de viaţă.

[3] Calvaria este prost mineralizată. Suturile craniene sînt proeminente. Fontanela anterioară, adesea larg deschisă se întinde mult în osul frontal, implicînd sutura metopică.

Diagnostic pozitiv. Întîrziere în creştere (dezvoltare); *retard* psihomotor; cataractă, glaucom, retinopatie; surditate; purpură trombocitopenică (frecvent sub 10 000/ mm^3), anemie hemolitică (eventual Hb scăzută), reticulocitoză,măduvă eritroidă hiperplazică, neuroblastemie; defecte imune (scăderea IgA şi IgG,creşterea IgM, defecte ale imunităţii celulare); bilirubină conjugată crescută, disfuncţie hepatocelulară; infecţie specifică de organ (îndeosebi, hepatită); decelarea virusului în lecucocitele periferice, faringe, scaun, urină, pînă la 8 luni după naştere; boală congenitală de inimă.

Tratamentul profilactic este de cea mai mare importanţă pentru protecţia fătului. Este necesar ca toate fetele, la vîrsta cînd pot naşte copii, să fi devenit imune fie prin contractarea naturală a bolii, fie prin imunizare activă. Starea de imunitate va fi evaluată prin teste adecvate. Femeile gestante, pe toată perioada sarcinii, dar mai ales în primele luni[1], vor fi protejate de contactul infectant, indiferent de datele anamnestice (dacă au avut boala în copilărie sau au fost imunizate)[2]. Femeile expuse vor primi serum-globulină imună în doze mari (0,2—0,4 ml/kgcorp i.m.) în primele 7—8 zile după contact. Eficienţa nu este predictibilă, depinzînd de conţinutul în anticorpi al sîngelui folosit[3]. Rezultate superioare se obţin cu serum-globulină imună concentrată, cu nivel globulinic ridicat, preparată de la bolnavi de rubeolă (serum-globulină imună specifică). Întrucît 80% din femeile apte de a naşte copii sînt imune la rubeolă prin infecţie naturală precedentă, se va determina starea de imunitate prin tehnica de hemaglutinare-inhibiţie. Dacă sînt susceptibile şi nu vor deveni gestante 2 luni după imunizare vor fi imunizate activ. Gestantele neimunizate, expuse la rubeolă vor primi 20—30 ml serum-globulină imună pentru imunizare pasivă. Dacă apare rubeola se recomandă avortul terapeutic. Pentru imunizarea activă se practică vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu, preparate pe culturi din ţesuturi de diferite origini: HPV-77-DE-5 (embrion de raţă), HPV-77-DK12 (rinichi de cîine), Cendehill (rinichi de iepure), RA 27/3 (fibroblaşti din plămîn de embrion uman). Vaccinul se administrează într-o singură injecţie s.c. În aproximativ 95% din cazuri răspunsul este bun (se dezvoltă anticorpi). Nivelul anticorpilor este mai scăzut decît în infecţia naturală, iar durata eficienţei nu este cunoscută. Nu se face vaccinarea femeilor gravide şi femeilor care pot deveni gravide timp de 2—3 luni după vaccinare.

Tratamentul curativ nu poate viza decît corectarea chirurgicală a unor malformaţii şi şcolarizarea în instituţii speciale.

Sifilisul congenital (fetopatia luetică)

Este o fetopatie treponemică, în prezent foarte rară, determinată de *Treponema palida* care traversează placenta din a 4-a, a 5-a lună de viaţă intrauterină şi infestează fătul şi se manifestă precoce cu prematuritate, febră şi rareori cu stare septicemică sau tardiv, cu condiloame, gome, keratită interstiţială, surditate, afectare nervos-centrală.

Semne clinice: v. tabelul 18.

Tratament electiv: v. tabelul 19.

Boala congenitală cu incluzii citomegalice

Este o embrio-fetopatie produsă de „virusul citomegalic“ cu gravitate variabilă: de la forme *asimptomatice*, la

---

[1] Riscurile lezării fătului sînt considerate a fi reduse după *14 săptămîni de gestaţie*.

[2] Se va avea în vedere şi contactul cu sugarii cu rubeolă congenitală căci aceştia poartă virusul timp de 12—18 luni.

[3] În unele situaţii este prevenită apariţia *rash*-ului, manifestările clinice sînt minime sau absente dar în sînge poate fi demonstrată prezenţa virusului viu.

TABELUL 18

Sifilisul congenital: manifestări clinice

Forma precoce (sifilis congenital precoce)	Forma tardivă (sifilis congenital tardiv)[1]
Simptome generale [2]	
Febră, paloare, hemoragii, agitație, insuficiența creșterii (se ajunge la malnutriție)	*Triada* Hutchinson clasică: surditate de nerv, keratită interstițială și incisivi hutchinsonieni, în semilună (a 2-a dentiție)
Piele și fanere	
Rash maculopapular [3] roșiatic, limitat sau difuz (implică palmele și plantele) Inflamație difuză a palmelor și plantelor Leziuni cutaneo-mucoase periorificiale (gură, nas, anus) [4] Pemfigus Condiloame perianale (mai puțin caracteristice decît în stadiile tardive) Leziuni ungheale; deformări, paronichie Alopecie	Condiloame Sifilide Gome
Mucoase	
Rinită (stigmat: nas „în șa“) Plăci mucoase	
Țesut subcutanat	
Edeme[5]	
Oase	
Periostită [6] Osteocondrită (epifizită) Pseudoparalizie Parrot, dureroasă, cu poziție vicioasă a extremităților Dactilită	Osteoperiostită Gome Hidartroză Artrită Tibie „în lamă de sabie“
Sistem nervos (sifilis meningovascular acut)	
Meningită (pleiocitoză, albuminorahie crescută în LCR) Hidrocefalie moderată, retard mintal, surditate, convulsii (sechele de sifilis meningovascular acut).	Neurosifilis Surditate

---

[1] Manifestările clinice apar după vîrsta de sugar; cele mai importante sînt: manifestările scheletice, oculare și central-nervoase.

[2] Unele simptome generale pot apărea primele, după cîteva săptămîni de viață în care sugarul este aparent normal și înainte ca leziunile cutaneo-mucoase să devină evidente. Acest stadiu al sifilisului congenital este analog stadiului secundar al sifilisului dobîndit. Nu există în sifilisul congenital leziuni corespondente sifilisului primar dobîndit sau șancrului de inoculare.

[3] Poate fi uneori bulos sau circinat. Leziunile cutanate pot dispărea spontan și reapărea după săptămîni sau luni; nu lasă stigmate.

[4] Se produc fisuri și ragade (ca stigmate).

[5] Prin hipoproteinemie sau prin nefroză sifilitică.

[6] Poate persista mai multe luni în ciuda terapiei prenatale la mamă sau a sugarului după naștere.

TABELUL 18 (continuare)

Ochi[1]	
Corioretinită Irită	Keratită interstițială[2] Corioretinită Atrofie optică
Alte manifestări organice	
Pneumonie „albă" Hepatită: icter Splenomegalie Adenopatii (implicarea ganglionilor epitrohleeni este caracteristică) Nefrită Tulburări gastrointestinale Anemie (prin infecție sifilitică sau complicații bacteriene secundare, în special ale tractului respirator)	Hemoglobulinurie paroxistică

---

[1] Stigmate oftalmologice: cicatrice keratozice, modificări pupilare, atrofie optică.

[2] Cea mai frecventă; apare la orice vîrstă: fotofobie intensă și lăcrimare, opacitate corneeană progresivă ducînd la orbire în săptămîni sau luni.

TABELUL 19

Schemă de tratament cu penicilină în sifilisul congenital

Vîrstă	Medicament	Ritm și durată
Sub 2 ani	15 000 u/kg/ corp/zi, i.m., procain-penicilină apoasă[1]	Zilnic, 10 zile
Peste 2 ani	20 000 u/kg/ corp/ /zi, i.m., procain-penicilină apoasă	Zilnic, 10 zile
	sau 100 000 u/kg/ corp benzatin-penicilină, i.m.	Săptămînal, 3 doze

---

[1] În formele în care este implicat SNC: Penicilină G apoasă 30 000—50 000 u./kg/ corp zi, divizat, la fiecare 8—12 ore, 14—21 zile sau procain-penicilină G 50 000 u/kg/ corp/zi, i.m., o dată pe zi, 14—21 zile.

forme *medii*, cu icter, peteșii și hipotonie sau spasticitate tardive, sau *severe*, cu aspect de septicemie congenitală. *Manifestări generale:* prematuritate sau greutate mică la naștere, ulterior, insuficiența creșterii și dezvoltării, icter, *rash*, peteșii, echimoze. *Semne organice:* microcefalie; pneumonie interstițială cu insuficiență respiratorie; insuficiență cardiacă congestivă; enterocolită, hepatită cu icter și hepatosplenomegalie persistente, splenomegalie, purpură, ascită; convulsii, diplegie spastică, *retard* mintal, surditate.

Semne majore: insuficiența creșterii; *retard* mintal, microcefalie, corioretinită (ca cea din toxoplasmoză), convulsii; icter (hepatită neonatală!); pneumonie interstițială plasmocitară; izolarea virusului; incluzii caracteristice în salivă, LCR, urină, organe afectate. Deși oricare organ sau sistem poate fi implicat, manifestările obișnuite se referă la *sistemul hematopoetic*, la *ficat* și *S N C.*

Semne de laborator: izolarea virusului[1], incluzii citomegalice bazofile intranucleare și intracitoplasmatice (fig. 7) în „ochi

---

[1] A fost izolat din umoarea apoasă obținută din camera anterioară a globului ocular.

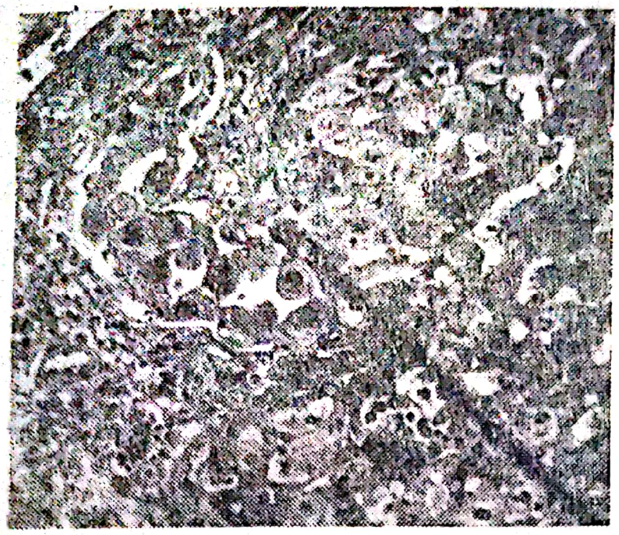


Fig. 7. Boală cu incluzii citomegalice; ficat: celule cu incluzii.

de bufniță“ [1], titru crescut al anticorpilor fixatori de complement ai virusului citomegalic, IgM crescute; anemie, trombocitopenie, hiperbilirubinemie, pleiocitoză LCR cu proteine crescute și glucoză normală. *Semne radiologice:* calcificări intracraniene, clasic paraventriculare, apărînd în special în zonele subependimare ale ventriculilor și avînd ca rezultat micro- sau hidrocefalia.

Diagnostic diferențial. Cu alte cauze de icter, hepatomegalie, și *rash* peteșial la nou-născut: *toxoplasmoza* (titrul anticorpilor crescut, dye-test Feldman-Sabin pozitiv, calcificări cerebrale generalizate, nu periventriculare); *herpes* neonatal generalizat (vezicule pe piele, absența calcificărilor, teste virusologice specifice); infecție cu virus *Coxsackie* (miocardită, aspect epidemic, izolarea virusului); *boală hemolitică (eritroblastoză) a nou-născutului* (test Coombs pozitiv, incompatibilitate Rh sau ABO, absența microcefaliei); *anemie hemolitică congenitală*; *leucemie* congenitală; *septicemie bacteriană*, inclusiv *sifilis* congenital (hemoculturi sau serologie pozitive, leziuni osoase, absența microcefaliei); *herpes simplex* generalizat; *galactozemie* (galactozemie, galactozurie, proteinurie, aminoacidurie, absența unor semne de infecție citomegalică); *pneumonita* cu *Pneumocystis carinii* (dacă boala se însoțește de pneumonie). La *copiii mai mari* mononucleoza și hepatita pot fi luate în considerare.

Forme clinice: hepatică (50% din cazuri), cerebrală (40%), pulmonară (rară).

Tratamentul este simptomatic (ameliorează starea bolnavului, dar nu influențează rezultatul final). *Floxuridina* poate fi utilă în infecțiile cu virus citomegalic la leucemicii tratați cu imunosupresive. Unele substanțe antivirale sînt în studiu. În anemie se recomandă transfuzii cu hematii sedimentate (masă eritrocitară). Trombocitopenia se combate cu plasmă îmbogățită cu trombocite sau concentrate de trombocite. Se folosesc anticonvulsivante atunci cînd este cazul. Se folosesc de asemenea antibiotice, gamaglobulină și corticosteroizi, dar nici o terapie nu s-a dovedit eficientă.

Prognosticul este greu de estimat din cauza numărului mare de forme asimptomatice. În formele fulminante, evoluția este însă aproape constant letală, în perioada neonatală.

Complicațiile și sechelele includ leziunile cerebrale reziduale, cu *retard* mintal și fizic de intensitate variabilă (în aceste cazuri instituționalizarea poate fi necesară).

---

[1] Pot fi găsite în urină, suc gastric, LCR, celule hepatice (bioptic), celule ale endoteliului vascular (la sugar: celule epiteliale).

Capitolul III

PATOLOGIA NOU-NĂSCUTULUI

Perioada neonatală însumează primele 28 de zile de viaţă.

Examinarea clinică a nou-născutului trebuie făcută sumar imediat după expulsie, chiar în sala de travaliu şi va cuprinde evaluarea frecvenţei şi ritmului pulsului şi al respiraţiilor, ascultarea inimii (prezenţa unor sufluri poate să nu aibă semnificaţie patologică, ele putînd să dispară curînd după naştere); primele măsurători (greutatea, lungimea, perimetrul cranian).

Deşi aproximativă, *aprecierea stării nou-născutului* (tabelul 20) în primele 60 de secunde după naştere („scorul" Virginia Apgar) rămîne un test de uz curent.

TABELUL 20

„Scorul" Virginia Apgar

Frecvenţa bătăilor inimii	Absente	Sub 100	Peste 100
Efortul ventilator (respirator)	Absent	Lent, regulat	Bun, nou-născutul ţipă
Tonusul muscular	Hipotonie	Cîteva mişcări de flexie a extremităţilor	Mişcări active
Excitabilitatea reflexă (reacţia la cateterizarea narinelor efectuată după curăţirea bucofaringiană)	Nulă	Grimasă	Tuse sau strănut
Coloraţia tegumentelor	Albastru-palid (cianotică)	Roză pe corp; albastră, cianotică la extremităţi	Complet roză
Scor:	0	1	2
Total:	0	5	10

NOU-NĂSCUTUL CU RISC MARE

Noţiunea de nou-născut cu risc mare include următoarele categorii: prematurii, nou-născuţii cu greutatea prea mică sau prea mare pentru vîrsta gestaţională; nou-născuţii din sarcini multiple, cu complicaţii obstetricale sau cu complicaţii în timpul expulsiei; resuscitaţii; nou-născuţii proveniţi din mame infectate sau cu antecedente infecţioase; nou-născuţii după ruptură prematură a membranelor sau toxemie gravidică; nou-născuţii din mame cu diabet zaharat sau alte boli metabolice; existenţa de născuţi morţi sau de copii morţi în perioada neonatală în antecedentele colaterale; folosirea unor medicamente sau acţiunea unor toxice în timpul sarcinii; hidramnios; arteră ombilicală unică; malformaţii congenitale ale nou-născutului suspectate sau detectate;

incompatibilitatea sanguină fetomaternă cu icter precoce, prelungit, intens, cu bilirubinemie peste 18 mg/dl. Din punctul de vedere al *duratei gestației*, cele mai mici riscuri le au nou-născuții cu gestație de 38–40 de săptămîni, iar cele mai mari riscuri, cei cu gestația mai scurtă de 30 de săptămîni sau mai lungă de 43 de săptămîni. Din punct de vedere al *greutății la naștere*, cele mai mici riscuri le au nou-născuții cu greutatea la naștere de 3 000–4 000 g, iar cele mai mari, cei cu o greutate mai mică de 1 000 g sau mai mare de 5 000 g.

Nou-născuții cu risc mare dau o morbiditate și o mortalitate mai mare și necesită observație și îngrijire specială (în saloane separate, cu personal de îngrijire special) timp de cîteva zile (cu variații între cîteva ore și cîteva săptămîni).

Greutatea mică la naștere

Prematurul a fost definit ca un nou-născut viu, a cărui greutate la naștere este egală sau inferioară greutății de 2 500 g, indiferent de durata gestației[1]. Avantajoasă prin simplitatea, obiectivitatea și universalitatea unicului ei criteriu (greutatea la naștere), definiția este în rest nesatisfăcătoare, întrucît înglobează în sfera noțiunii de prematuritate 2 categorii de nou-născuți: cei înainte de termen (cu o gestație mai scurtă de 37 de săptămîni, socotită de la prima zi a ultimei menstruații) și cei la termen, dar cu greutate mai mică de 2 500 g. *Prematuritatea* propriu-zisă și *greutatea mică la naștere* pot fi concomitente (în special la nou-născuții cu o greutate egală sau mai mică de 1 500 g) și ambele concură la creșterea morbidității și mortalității la nou-născut. Actualmente se recomandă ca termenul de *prematur* să fie folosit diferențiat de termenul de *nou-născut cu greutate mică la naștere* (durata gestației fiind normală), dar această recomandare nu a devenit „oficială" în toate țările[2].

Există *patru grade* de prematuritate:

— *gradul I*, prematuri cu greutate la naștere de 2 500 –2 000 g;

— *gradul II*, prematuri cu greutate de 2 000–1 500 g;

— *gradul III*, prematuri cu greutate de 1 500–1 000 g;

— *gradul IV*, prematuri cu greutate mai mică de 1 000 g.

Incidența prematurității este diferită, variind în diferite regiuni și la grupe diferite de populație între 6 și 16%.

Raportul între prematurii cu gestație scurtă și nou-născuții cu greutate mică este de asemenea variabil (în unele statistici este egal cu 1, în altele numărul prematurilor este mai mare decît al nou-născuților cu greutate mică).

Cauzele prematurității sînt numeroase: cauze *mecanice*; cauze *infecțioase* (sau *alte boli ale mamei*); cauze *imune*; cauze *sociale*; cauze *carențiale*; cauze *ereditare* etc. Se consideră că *nașterea prematură* are mai frecvent drept cauze: inadaptabilitatea uterului de a reține fătul, separarea (dezlipirea) prematură a placentei și apariția unor contracții uterine eficace înainte de termen, iar *greutatea mică la naștere* este determinată mai frecvent de tulburările de circulație placentară și/ sau de tulburările de creștere și dezvoltare ale fătului, în legătură cu starea de sănătate (sau de boală) și starea de nutriție a mamei. Factorii socio-economici intervin în ambele forme, prin subnutriție maternă, anemie (sau alte boli). Intervin de asemenea complicațiile obstetricale, sterilitate relativă, infertilitatea, avorturile repetate, nașterile de copii morți în antecedente.

---

[1] Această definiție corespunde la ceea ce, în concepția noastră se numește *greutate mică la naștere* (nou-născut cu greutate mică la naștere).

[2] Prematurii și dismaturii reprezintă astfel cele două categorii ale unei stări ce ar putea fi numită în general *greutatea mică la naștere*.

Prematuritatea prin gestaţie scurtă (sub 37 de săptămîni)

Greutatea la naştere este mai mică de 2 500 g, iar talia mai mică de 47 cm. *Capul* reprezintă o treime din lungime (o pătrime la nou-născutul la termen; o optime la adult), craniul părînd din această cauză megacefal. Fiind şi incomplet osificat, aspectul este pseudohidrocefalic. Faciesul este similar atrepsicului.

Ombilicul este implantat mai aproape de simfiza pubiană. *Pielea* este subţire, ţesutul adipos absent, musculatura subdezvoltată şi hipotonă. *Testiculele* nu sînt coborîte în scrot; labiile mari nu acoperă labiile mici.

Homeostazia termică este cu atît mai deficientă cu cît greutatea corporală este mai mică. Termolabilitatea este în primul rînd consecinţa suprafeţei mari de iradiere. Pe al doilea plan se înscriu ca factori de termolabilitate: izolaţia termică nesatisfăcătoare la prematur (prin lipsa paniculului adipos); caracterele pielii (fină, subţire, bogată în apă, abundent vascularizată, favorizînd iradierea); metabolismul energetic şi, deci, producerea insuficientă de căldură (metabolismul bazal este redus); insuficienta dezvoltare a centrului reglării termice (insuficient dovedită); absenţa transpiraţiei (pericol de supraîncălzire); inactivitatea musculară (condiţionată mai mult extern, prin înfăşare). Cea mai frecventă consecinţă a termolabilităţii este hipotermia semnalată imediat după naştere, avînd o durată de 4—6 săptămîni (în loc de 4—8 ore pînă la maximum 3—5 zile, cît este normal). Urmează, în ordinea frecvenţei: variaţiile termice (însumînd 2—5° şi fiind legate de temperatura mediului ambiant) şi uşurinţa supraîncălzirii prin greşeală de îngrijire. Dacă temperatura scade sub 34°, deşi prematurul a fost transportat corect sau a fost ţinut în secţii special amenajate (cu aer condiţionat), este probabil ca hipotermia să fie consecinţa unei leziuni cerebrale. Profilactic şi terapeutic vor fi luate următoarele măsuri: în sala de travaliu temperatura va fi de 22—24°C, scutecele vor fi încălzite, prematurul va fi transportat în secţia special amenajată în coşuri încălzite sau incubator de transport, în camera prematurilor temperatura va fi de 24—28°C, iar umiditatea 50—70%; se vor folosi, pentru evitarea pierderii de căldură, straturi de vată pentru căptuşirea scufiţei şi înfăşurarea corpului, vor fi folosite sticle calde (40—45°) aplicate „în U" pe flancuri şi la picioare, perne electrice sau saltele încălzite electric şi cu servo-control. Incubatorul este necesar la prematuri cu greutate mai mică de 1 500 g, fiind reglat la 33—35°C, 70% umiditate şi 2 litri/min. debit O_2.

Rezistenţa la infecţii şi imunitatea sînt mai scăzute la prematuri decît la nou-născuţii la termen. Se consideră că aceasta ţine de: marea accesibilitate a pătrunderii infecţiilor prin porţile obişnuite de intrare; „zestrea" redusă de anticorpi primiţi de la mamă (transferul de anticorpi se face tocmai în ultimele luni ale gestaţiei, perioadă de care prematurul nu beneficiază); capacitatea redusă a prematurului de a produce anticorpi după naştere (hipoproteinemie cu hipogammaglobulinemie). În mod normal, pielea împiedică prin aciditatea sa multiplicarea germenilor. La nou-născut *p*H-ul este mai aproape de neutralitate(6—7,4). Stratul de *vernix caseosa* este redus sau absent la prematuri, dar rolul său în apărare este incert (*in vitro* nu i s-a dovedit acţiunea antibacteriană). Mucoasele sînt de asemenea mult mai permeabile. Ca factori nespecifici de apărare, un rol important revine sistemului fagocitar (polinucleare neutrofile şi eosinofile; celule ale SRE), dar puterea fagocitară şi proporţia de fagocite active este mai mică la prematuri. Activitatea fagocitară a prematurilor de 1 500 g reprezintă abia 53—61% din cifra normalului, explicînd reacţia inflamatorie redusă şi tendinţa la generalizare a infecţiilor cu germeni piogeni. Dovedindu-se că puterea fagocitară a leucocitelor prematurului este mai mare în prezenţa serului de adult, s-a putut demonstra rolul factorilor serici opsoninele, complementul şi properdina). Aceşti factori serici de apărare nu ating la prematuri decît 17—50% din valorile de la adult. Imunoglobulinele sînt de asemenea în cantitate mai scăzută la prematuri. La nou-născutul la termen IgG care trec prin bariera placentară îl protejează de unele agresiuni virale dar nivelul lor scade la vîrsta de 3 luni. IgM nu trec bariera placentară făcînd pe nou-născut vulnerabil la infecţiile cu germeni gram-negativi. De asemenea nu trec bariera placentară IgA și IgE. Imunitatea celulară şi dezvoltarea celulelor imunologic-competente sînt deficitare. Singurele celule existente la prematuri şi la nou-născut în primele zile de viaţă în ganglionii limfatici activi sînt limfocitele mari. Plasmocitele încep să apară mai tîrziu. Consecinţele rezistenţei scăzute la infecţii şi implicaţiile profilactico-curative şi de îngrijire sînt numeroase. Chiar în condiţii optime de îngrijire prematurii se infectează de 2—3 ori mai frecvent decît nou-născuţii la termen, iar prognosticul infecţiilor este mai rău (letalitatea prin infecţii bacteriene sau virale).

Homeostazia hidroelectrolitică şi acido-bazică, precum şi alte metabolisme sînt labile. Prematurii sub 1 500 g au un conţinut de apă de 82,5 — 85%, în legătură cu proporţia scăzută în apă a ţesuturilor şi cantitatea redusă de grăsimi (3,5% la prematurii de 1 500 g, faţă de 16,3% la nou-născuţii maturi), ţesutul adipos fiind foarte sărac în apă. De excesul hidric este responsabil cu precădere compartimentul extracelular (reprezintă 60% la prematurii de grad avansat). Hidrolabilitatea este, în al doilea rînd, consecinţa incapacităţii rinichiului de a concentra. Tendinţa la edeme ţine însă de cauze extrarenale (hiperhidratarea tisulară şi hipoproteinemia). Pierderea de apă poate însuma în primele zile de viaţă 6, chiar 10% din greutate, antrenînd *„febra de deshidratare“* sau de „inaniţie“ din a 3-a, a 4-a zi şi contribuind cu un coeficient important la *scăderea fiziologică în greutate*. După prima săptămînă de viaţă, nevoia de apă a nou-născutului este de 120—150 ml/kg corp/zi. În aceste condiţii, pierderile prin plămîni şi piele (40 de ml la 100 de calorii metabolizate) şi pierderile prin urină şi fecale sînt integral acoperite. Eritrocitele au un conţinut mai mic de *glutation* redus (în circumstanţe nefavorabile este accentuată hemoliza), iar ficatul are o capacitate redusă de a conjuga bilirubina (icterul fiziologic este mai intens şi mai prelungit).

Prematurul prezintă *acidoză metabolică*, compensată prin eliminarea sporită de CO_2. *Glicemia* şi *calcemia* sînt scăzute (20 mg%, respectiv în jur de 7mg%). Trecerea prin placentă a unor hormoni materni este responsabilă de producerea *crizei genitale* şi hipofuncţia temporară a *paratiroidelor*.

Homeostazia calcifosforică prezintă particularităţi la prematuri. Deşi resorbţia intestinală a calciului este bună, aportul de calciu prin alimentaţia cu lapte de mamă este mai mic decît necesităţile stării de prematuritate, apariţia rahitismului carenţial devenind iminentă. În condiţiile unui aport satisfăcător de vitamina D, resorbţia calciului la premature depinde direct de cantitatea de calciu administrată prin alimentaţie şi nu de felul alimentaţiei şi de raportul Ca/P din alimentaţie. În acest mod, rahitismul prematurilor este mai curînd o carenţă calcică decît vitaminică. Profilaxia are în vedere însă ambele aceste carenţe.

Respiraţia este intens solicitată, trebuind să facă faţă unor schimburi gazoase adecvate procesului rapid de creştere. Declanşarea respiraţiei este favorizată de suspendarea cu capul în jos a nou-născutului imediat după naştere. Ţipătul şi tusea favorizează de asemenea o bună ventilare. Respiraţia este iniţial de tip diafragmatic (torace înfundat; abdomen proeminent în inspiraţie) şi are o frecvenţă variabilă. Prematurul poate prezenta şi în mod normal o respiraţie periodică Cheyne-Stokes. *Gasp*-ul şi mişcările spasmodice ale gurii traduc leziuni ale centrilor respiratori. Insuficienta producere a factorului fosfolipidic tensioactiv favorizează detresa respiratorie. Percuţia toracelui oferă date superioare ascultației (arii pulmonare mici; zgomote supraadăugate murmurului bronhoalveolar normal). Diminuarea murmurului poate fi determinată nu numai de factori patologici, ci și de profunzimea redusă a respirației, de poziția corpului și a capului. Inspirația adîncă, determinată de țipăt, poate ocaziona perceperea unor raluri crepitante fine, fără semnificație.

Toleranța digestivă este redusă. Reflexele de sugere și deglutiție lipsesc la prematurii a căror greutate este mai mică de 1 200 g (impunînd gavarea). Capacitatea mică a stomacului (30—90 ml), evacuarea cu întîrziere, contracțiile „de foame" survenind la numai o oră de la supt explică tendința la vărsături a prematurilor. Peristaltismul intestinal încetinit (musculatură netedă slab dezvoltată) explică meteorismul și constipația. Dintre deficiențele enzimatice digestive cea mai pregnantă este aceea a lipazei (activitate absentă sau redusă la 20—25% din normal), explicînd toleranța foarte scăzută pentru grăsimi (grăsimile nesaturate și grăsimile din laptele de femeie sînt mai bine absorbite decît cele din laptele de vacă). Se impun măsuri corespunzătoare: evitarea oboselii la supt și a aspirării lichidelor, gavarea celor cu greutate sub 1 200—1 300 g (sonda introdusă nazal poate fi lăsată pe loc 3—7 zile), după care se schimbă sonda și narina (gavarea bucală poate fi făcută la fiecare masă). Sînt preferate sondele din material plastic cu un diametru interior de 0,5—1,0 mm, rotunjite la vîrf și atraumatice, avînd două găuri pe părțile laterale. Sondele se introduc pe nas pînă ce pătrund în stomac cu 2—4 cm. Se recomandă marcarea pe sondă a distanței de la lobulul urechii la apendicele xifoid și introducerea pînă la acest semn. Controlul poziției corecte se face prin introducerea capătului liber al sondei într-un vas cu apă. Dacă apar bule la fiecare expirație, sonda se află în trahee. Proba se face de asemenea prin ascultarea cu stetoscopul a regiunii gastrice în timp ce se introduce aer cu seringa (perceperea unei „bolboroseli" certifică prezența sondei în stomac). Alimentele (lichide) se introduc cu seringa (de preferință prin forța gravitației și nu prin împingerea cu pistonul). Trecerea de la alimentația prin gavaj la alimentația la sîn sau cu biberonul se face treptat, pe măsură ce vigoarea nou-născutului o permite. Gastrostomia, ca metodă de alimentare a prematurilor, nu este recomandabilă. *Alimentația* va fi recomandată în relație cu următoarele principii: progresivitate, „ajustare" în funcție de răspuns, nevoi relativ reduse ale prematurului pentru apă, electroliți și calorii (datorate inactivității relative, pierderii limitate de căldură în condiții de incubator, procentului ridicat de apă). Alimentarea poate fi începută precoce (din primele 10—12 ore) cu soluție glucozată 5%, evitîndu-se astfel hipoglicemia și hiperbilirubinemia (cu consecințe negative) sau tardiv (după 12—24 ore), avînd ca avantaj scăderea mortalității prin aspirarea lichidelor de vărsătură. La metoda unei și mai îndelungate temporizări (2—3 zile) s-a renunțat. În prezent, alimentarea precoce este considerată superioară, momentul începerii alimentației orale fiind stabilit imediat ce prematurul a depășit *stress*-ul travaliului, este activ și nu are semne de suferință acută (în general, după 2—12 ore). În cazul unei afecțiuni severe se începe alimentația orală după 5—7 zile, în care timp aportul este parenteral.

Schemele de alimentație sînt variabile. Ca nevoie de lichide pe kg corp/ zi, H. Ewerbeck recomandă: 15 ml în prima zi, 30 ml în a 2-a, 50 ml în a 3-a, 65 ml în a 4-a, 80 ml în a 5-a, 95 ml în a 6-a, 110 ml în a 7-a, 125 ml în a 8-a, 140 ml în a 9-a, 160 ml în a 10-a și a 11-a, 185 ml în a 12-a și a 13-a și 190—200 ml din a 14-a zi de viață. Ca preparate dietetice cea mai apreciată formulă pare să fi rămas 1/3 lapte semiecremat sau ecremat (Eledon 10% sau babeurre pulbere) cu 2/3 lapte matern. În lipsa laptelui matern sînt recomandabile preparatele „adaptate" sau „maternizate" de lapte: Humana 0 sau Similac (ultimul, 2/3 din rație completat cu Eledon 10% 1/3 din rație).

R.J. McKay recomandă următoarea schemă: la prematuri sub 1 000 g se începe cu 1 ml soluţie glucozată 5% sterilă, după care se creşte în primele 8 ore cu cîte 1 ml la fiecare „masă", administrată din oră în oră. După primele 8 ore se administrează la fiecare 2 ore o cantitate progresiv crescută cu cîte 2 ml la fiecare masă, pînă se ajunge la o cantitate de 12 ml. Această cantitate de 12 ml se poate administra în continuare la 2—3 ore interval, timp de 1—2 zile, după care se trece la un amestec de 8 ml glucoză 5% cu 4 ml lapte semiecremat (realizîndu-se 0,67 cal/ml) la 2 mese. La următoarele 2 mese se administrează 4 ml soluţie glucozată 5% + 8 ml lapte semiecremat, după care întreaga cantitate este reprezentată de lapte semiecremat. Ulterior se creşte treptat, progresiv, cantitatea de lapte administrat, vizîndu-se realizarea unui aport caloric de 150 cal/kg corp/zi (cu limite: 120—180) într-un interval de 5—8 zile pentru prematurii > 1 000 g şi 10—15 zile pentru cei < 1 000 g. La prematurii cu greutatea de 1 000—1 500 g soluţia de glucoză 5% se administrează la fiecare 2—3 ore, crescîndu-se cu cîte 4 ml la fiecare masă pînă ce se atinge cantitatea de 16 ml, şi se începe să fie înlocuită soluţia glucozată cu preparatul de lapte. La prematurii de greutate > 1 500 g intervalul dintre mese va fi de 3—4 ore, iar creşterea cantităţii de aliment la fiecare masă cu cîte 8 ml, pînă la o cantitate de 32 ml pe masă, cînd începe înlocuirea progresivă a soluţiei glucozate cu laptele. V. Petrescu-Coman propune (1972) următoarea schemă pe care o reproducem cu unele modificări:

Ziua 1: nimic; sau de la 12 ore, apă glucozată 5%, la 3 ore cîte 5 ml la prematurii sub 1 500 g sau cîte 10 ml la cei peste 1 500 g.

Ziua a 2-a: 7—8 mese la 3 ore interval, în total 50—60 ml lichide/kilocorp/zi, din care 1/2 lapte matern şi 1/2 apă glucozată 5%, alternînd 4 mese lapte cu 4 mese apă glucozată.

Ziua a 3-a: 7—8 mese la 3 ore; în total 60—70 ml lichide/kg corp/zi din care 2/3 lapte matern şi 1/3 apă glucozată 5%.

Ziua a 4-a: 7—8 mese la 3 ore; în total 75—80 ml/kg corp/zi, din care 2/3 lapte matern şi 1/3 apă glucozată 5%; în total 25—30 cal/kg corp/zi.

Ziua a 5-a: 6—8 mese la 3 ore; în total 80—100 ml lichide/kg corp/zi din care 2/3 lapte matern + 1/3 apă glucozată 5%; 30—40 cal/kg corp/zi.

Ziua a 6-a: 6—8 mese la 3 ore; în total 100—125 ml lichide/kg corp/zi din care 3/4 lapte matern + 1/3 apă glucozată 5%; 40—50 cal/kg corp/zi.

Ziua a 7-a; a 8-a: 6—8 mese la 3 ore; în total 110—130 ml lichide/kg.corp/zi, din care 4/5 lapte matern + 1/5 apă glucozată 5%; 50—60 calorii/kg corp/zi.

Ziua a 9-a — a 10-a: 6—8 mese la 3 ore; în total 130—150 ml lichide /kg.corp/zi numai lapte matern; 60—80 calorii/kg corp/zi.

Ziua a 11-a — a 15-a: 6—8 mese la 3 ore; în total 150—180 ml lapte matern/kg corp/zi; 90—100 calorii/kg corp/zi. Eventual supliment de Eledon 10%, 10—20 ml la 100 ml lapte matern.

Ziua a 16-a — a 30-a: 6—7 mese, la 3—3 1/2 ore; 150—180—200 ml lapte matern/kg corp/zi; 120—150 calorii/kg corp/zi; la nevoie, supliment de Eledon 10%, 10—20 ml la 100 ml lapte matern.

Este contraindicată primirea forţată a alimentaţiei. Dacă se foloseşte gavajul, introducerea alimentului va fi precedată de aspirarea conţinutului gastric de stază. Apariţia precoce a vărsăturilor sau regurgitaţiilor este suspectă de obstrucţie intestinală, în timp ce apariţia tardivă poate fi interpretată ca o greşeală de tehnică (se va creşte mai lent cantitatea la fiecare masă, se „sare“ o masă, se schimbă complet metoda şi cantitatea).

Este posibil să nu se realizeze o creştere ponderală decît după 10—12 zile şi numai cu un aport energetic de 130—150 cal/kg. corp/zi. H.Ewerbeck apreciază următoarele nevoi calorice: 50—90 cal/kg. corp/zi în prima săptămînă, 110—130 cal/kg. corp/zi din a doua săptămînă şi 150—170 cal/kg. corp/zi după prima lună de viaţă. Aportul proteic va fi de 2 g/kg. corp/zi la cei cu greutatea în jur de 1 500 g, putînd fi crescut la 4—5 g (chiar 6 g.), dar alimentaţia hiperproteică poate creşte retenţia azotată. Pentru celelalte substanţe nutritive se recomandă: 12—15 (pînă la 18) g/kg. corp/zi, hidrocarbonate; 2,5 g/kg. corp/zi, lipide. În afară de aportul de vitamina D şi, eventual, E, prematurul beneficiază şi de un aport suplimentar de vitamina C (50 mg/zi), care favorizează metabolismul intermediar al fenilalaninei şi tirozinei. Suplimentarea cu alte vitamine nu pare să fie necesară.

Prematurul alimentat corect nu varsă şi nu regurgitează, este satisfăcut şi relaxat după supt şi dă semne de înfometare cu puţin înainte de următoarea masă. Numărul scaunelor pe zi este de 1—6, avînd consistenţă semilichidă chiar dacă alimentaţia este corectă. Sînt considerate patologice scaunele apoase şi creşterea bruscă a numărului lor. Constipaţia se poate însoţi de refuzul alimentaţiei şi distensie abdominală.

Aparatul urogenital. Fimoza poate fi prezentă de la naştere sau poate fi vorba de un prepuţ aderent. Problema sancţiunii chirurgicale se pune abia către vîrsta de 1 an. Testiculele nu sînt coborîte în scrot iar labiile mari nu acoperă labiile mici. Prima urină se elimină la sfîrşitul primei zile de viaţă. Rinichii sînt palpabili. Funcţia renală este deficitară. *Clearence*-ul la uree şi puterea de concentrare sînt scăzute. Sînt de asemenea scăzute *clearence*-ul fosfaţilor şi producţia de ioni de amoniu. În urină există albumină şi uraţi (pătează scutecul în galben-maroniu). Ureea poate înregistra o creştere tranzitorie.

Funcţiile hematologice (hematopoieza, hemoliza, metabolismul fierului) sînt particulare. Volumul eritrocitar total este la naştere de 46 cc/kg. corp şi scade pînă în a 7-a săptămînă pînă la 16 cc. Poliglobulia este însoţită de anizocitoză, policromatofilie şi de prezenţa de elemente tinere (eritroblaşti, macrocite). Hb este la naştere de 17—19 g% dar proporţia de HbF poate atinge 73—89%. Durata medie de viaţă a eritrocitelor este de 77 zile. Distrugerea globulară fiziologică postnatală, urmată de scăderea numărului de eritrocite şi a cantităţii de Hb este mai intensă (3 mil. eritrocite/mm^3 şi 8—10 g Hb% la 8 săptămîni), iar revenirea la normal se face mai lent (începe la 4 luni şi este completată la 6—15 luni!). În acest mod, anemia fiziologică a prematurului este iniţial normocromă. Ulterior, apar consecinţele sărăcirii rezervelor de fier ale organismului. Odată cu secătuirea acestor rezerve (la vîrsta de 2—3 luni), sideremia scade şi anemia devine hipocromă (feriprivă, hiposideremică). Transfuzia de sînge nu este necesară decît atunci cînd Hb scade pînă la limita producerii insuficienţei cardiace (Hb 5—7 g%). Terapia marţială, atît profilactic cît şi curativ, trebuie începută precoce, la vîrsta de 6 săptămîni, după unii autori, la 8—12 săptămîni, după alţii. Numărul de leucocite poate creşte în primele zile la 20 000—25 000/mmc. Iniţial predomină polinuclearele, limfocitoza devenind caracteristică după prima săptămînă. O bună funcţie hemostatică depinde de sinteza vit. K dar şi de capacitatea elaborării factorilor de coagulare (mai deficientă la prematur).

Imaturitatea neurologică şi endocrină este evidentă. Prematurul doarme cu atît mai mult cu cît prematuritatea este mai avansată. Ţipetele sînt slabe şi rare. Activitatea motorie este însă mai intensă decît se apreciază în mod curent, dacă nu este stînjenită de modul de înfăşare. Examenul neurologic trebuie efectuat după 36—48 de ore de la naştere. Nistagmusul, anizocoria şi strabismul sînt adesea prezente dar trecătoare şi fără semnificaţie patologică. Reflexul de tuse poate lipsi sau este slab dezvoltat. Reflexele tendinoase sînt de obicei prezente la naştere, ca şi la nou-născutul la termen dar absenţa reflexului rotulian imediat după naştere nu este patologică. Reflexele cutanate abdominale se produc. Semnul Babinski este prezent (flexia dorsală a tuturor degetelor sau numai a degetului mare, concomitent cu flexia plantară şi dispunerea în evantai a celorlalte degete). Semnul de hiperexcitabilitate neuromusculară la excitanţi mecanici Chwostek este prezent uneori. Reflexele arhaice sînt prezente. Reflexul tonic de apucare este prezent şi bilateral. Tonusul muscular este uşor crescut. Hipotonia musculară şi contracţiile cu caracter spastic, cu sau fără opistotonus, sînt patologice. Mişcările prematurului au un oarecare caracter atetozic, dacă sînt observate la prematurul neînfăşat, ţinut în incubator. Pînă la 4 luni, mai rar pînă la 9 luni, proiectarea unui fascicul luminos asupra ochilor provoacă reflexul de extensie posterioară a capului şi opistotonus. Reflexul de vărsătură este prezent, lipsind în caz de leziuni cerebrale grave şi comă. Alături de nematurarea („debilitatea“) reflexului de deglutiţie şi absenţa reflexului de tuse, prezenţa reflexului de vărsătură măreşte riscul aspirării lichidelor ingerate. Din punct de vedere *endocrin*, se citează un oarecare grad de insuficienţă corticosuprarenală sau tiroidiană. Criza genitală poate lipsi sau este discretă.

Nou-născutul cu greutate mică la naştere[1]

(Dismaturul)

Această formă de prematuritate este consecinţa unui ritm încetinit de creştere intrauterină. Se mai numeşte *dismaturitate*, *distrofie prenatală*, *debilitate congenitală* sindrom „mic pentru dată“ *(small for date)*.

Multe particularităţi morfofuncţionale sînt similare prematurului „adevărat“. Există însă şi deosebiri de care trebuie să se ţină seama.

Dacă nu posedăm date certe, *aprecierea vîrstei gestaţionale la naştere*, de care depinde diagnosticul de prematur sau nou-născut cu greutate mică, se poate face pe baza unor semne fizice şi neurologice: plicile cutanate plantare, nodulii mamari, părul capului, cartilajele pavilionului urechii, testiculele, cutele scrotului, activitatea neurologică reflexă.

Formele clinice. Au fost descrise două forme clinice de dismaturitate: nou-născuţi cu greutate mică şi *malnutriţie fetală*, avînd modificări anatomice similare sindromului malnutriţiei postnatale, şi nou-născuţi cu greutate mică sau *hipoplastici*.

Postmaturul

Este un nou-născut cu o gestaţie care depăşeşte cu mai mult de 7 zile limita superioară a normalului (280 de zile).

Cauza nu este cunoscută.

Clinic nou-născutul are aspectul unui copil în vîrstă de 1—3 săptămîni. *Lanugo* este absent, părul capului este abundent, pielea albă, descuamată, *vernix caseosa* redus.

Tratamentul constă din operaţie cezariană la primipare, dacă există semne de suferinţă fetală. Declanşarea travaliului înainte de înmuierea colului şi dilatarea sa este mai periculoasă decît postmaturitatea însăşi.

Prognosticul se agravează dacă naşterea depăşeşte cu 3 săptămîni data normală. În aceste cazuri mortalitatea este de 3 ori mai mare.

Sindromul disfuncţiei placentare

Incidenţa este de aproximativ 12% din naşteri.

Cauzele sînt legate de tulburări placentare: placentele mici sau slab inserate, la mame cu tulburări de reproducere, la primipare sau la cele cu toxemie gravidică; 20% dintre nou-născuţii cu sindrom de disfuncţie placentară sînt postmaturi. Unii prematuri pot, de asemenea, prezenta un sindrom de disfuncţie placentară.

---

[1] Durata gestaţiei fiind normală.

Patogenia se reduce, în ultimă instanţă, la consecinţele leziunilor degenerative placentare, determinate de aportul progresiv redus de O_2, asupra fătului.

Recunoaşterea *clinică* a sindromului se face însă îndeosebi după aspectul pielii şi a *vernix*-ului *caseosa*, care capătă culoarea galbenă.

Tratamentul constă în prevenirea factorilor favorizanţi şi în influenţarea simptomatică a pneumoniei de aspiraţie, a anoxiei cerebrale sau a altor manifestări patologice.

Prognosticul este rezervat.

Apneea (Asfixia) la naştere (sincopa respiratorie iniţială; moartea aparentă a nou-născutului)

Se defineşte ca absenţa (nedeclanşarea) primei respiraţii după 60 de secunde de la naştere (apneea la naştere) şi se însoţeşte de cianoză şi bradicardie. Poate conduce la moarte dacă nu se face resuscitarea şi concomitent, cauza de bază a anoxiei nu poate fi eliminată într-un timp rezonabil.

Este cea mai frecventă formă a anoxiei neonatale, reprezentînd de fapt episodul terminal, postnatal, al anoxiei fetale (congenitale). Se traduce prin *nedeclanşarea imediată a primei respiraţii*. Declanşarea primei respiraţii este condiţionată de anoxie, hipercapnie (hipercarbie), acidoză şi presiune mecanică şi reprezintă *cel mai mare efort funcţional* al complexului de organe respiratorii din tot cursul vieţii. *Absenţa primei respiraţii* este urmarea nedeclanşării activităţii centrului respirator şi are cauze multiple (tabelul 21).

Clinic, sînt descrise 3 forme, dar din punct de vedere practic (terapeutic) deosebirile clinice dintre acestea nu prezintă acelaşi interes ca pentru aprecierea prognosticului (tabelul 22).

Tratamentul trebuie instituit de urgenţă. Schematic sînt vizate cîteva obiective (tabelul 23).

Se începe aşadar tratamentul prin (1) *permeabilizarea* (dezobstruarea) căilor respiratorii. Imediat după expulsie nou-născutul este aşezat în decubit dorsal, cu capul în poziţie declivă la 45° (bazinul ridicat; gîtul şi traheea bine întinse). Se masează prudent toracele în direcţia gurii. Concomitent se aspiră cu o sondă moale conţinutul acumulat (mucozităţi, lichid amniotic, sînge) în nas, gură şi faringe

TABELUL 21

Cauze de asfixie la naştere

Cauze centrale	*Imaturitatea centrilor respiratori* (în special la prematuri): consecinţa asupra centrilor respiratori a unei *anoxii fetale prelungite*; narcoză; anestezice şi analgezice administrate *mamei*; *encefalopatie traumatică* cu edem cerebral sau hemoragie meningocerebrală	
Cauze pulmonare	Fiziologice sau condiţionat patologice	Capilarizare alveolară insuficientă; rezistenţă vasculară pulmonară crescută; *inabilitatea plămînilor de a rezista* la colabare.
	Patologice	Obstruarea arborelui traheobronşic cu mucozităţi sau lichid amniotic şi/sau pneumonia de aspiraţie; atelectazie; malformaţii pulmonare de tip canalicular, bronhopneumonie, pneumotorax.
Cauze metabolice	Hipoglicemie, anomalii hidroelectrolitice şi acido-bazice	
Cauze de manipulare	Aspirarea gastrică, cateterizarea venei ombilicale	
Cauze cardiace malformative	Malformaţii congenitale structurale ale inimii	
Alte malformaţii	Atrezia coanelor nazale, sindromul Pierre Robin etc.	

TABELUL 22

Forme clinice de asfixie la naştere
(particularităţi)

	Mişcări respiratorii	Tegumente	Bătăi cardiace	Tonus muscular	Alte semne neurologice
Apneea tranzitorie	Absente	Roz sau uşor cianotice	Prezente	Normal	Absente
Asfixie albastră	Absente	Cianoză accentuată, generalizată	Prezente	Relativ normal	Absente
Asfixie albă	Absente	Paloare lividă („de ceară“)	Asurzite, bradicardie	Dispărut	Inerţie absolută, insensibilitate, areflexie

TABELUL 23

Schema de tratament în asfixia la naştere

1. Permeabilizarea căilor respiratorii	Poziţia de decubit dorsal, imediat după expulzie, cu capul în poziţie declivă la 45° (bazinul ridicat, gîtul şi traheea bine întinse)		
	Masaj prudent al toracelui în direcţia gurii		
	Aspiraţie imediată (sau concomitentă), cu o sondă moale, a mucozităţilor şi lichidului amniotic din nas, gură şi faringe		
	Completarea aspiraţiei traheale cu toaletă traheală, fie prin simpla deprimare a limbii cu indexul, fie după intubaţie şi sub control direct (în cazuri grave)		
	Evacuarea concomitentă a sucului gastric cu o sondă moale (nu este obligatorie)		
2. Declanşarea şi susţinerea respiraţiei: reanimarea respiratorie sau resuscitarea (este indicată dacă nou-născutul nu respiră după 1 minut de la naştere şi pulsul este < 80 bătăi/minut)	Excitaţii mecanice simple	Fricţiuni cu cîrpă încălzită, baie caldă (stropirea cu apă rece, băile fierbinţi, suspendarea cu capul în jos sînt contraindicate de unii autori)	
	Respiraţie artificială externă	Manuală	Comprimarea ritmică a toracelui (?)
			Respiraţie prin basculare
			Metoda Richard
		Instrumentală	Ventilatorie de tip „plămîn de oţel“: realizează respiraţie artificială externă, alternativă, de scurtă durată şi sînt puţin utilizate
	Respiraţie artificială prin insuflare	Respiraţie gură la gură	
		Ventilaţie asistată prin intubare sau mască	Baby-Pulmotor (cu mască, de scurtă durată)
			Bird-Mark 8-respirator sau Loosko (prin intubare)
3. Masajul cardiac	Indicat pentru menţinerea circulaţiei la un ritm de 100 bătăi/min., în caz de colaps circulator sau dacă bătăile cardiace sînt asurzite		
4. Reechilibrarea metabolismelor perturbate	Glucoză 5—10%, 65 ml/kg corp/zi, în perfuzie lentă (24—48 de ore)		
	Bicarbonat de sodiu 8,4%, 2—3 mEq (ml)/kg corp/zi, rediluat 1 : 1 sau 1 : 2, în perfuzie sau lent cu seringa (nu se perfuzează concomitent cu soluţia de glucoză); sau THAM, 2—3 ml/kg corp/zi diluat, în perfuzie		

TABELUL 23 (continuare)

	NaCl 3—5%, după ionogramă, dacă nou-născutul are hiponatremie (convulsii), ca urmare a excesului de lichide hipotone primite de mamă
	Vitamina: K (1—5 mg/doză sau 1 mg/kg corp/doză de 1—2 ori); C (50—100 mg/zi) E (10 mg/zi); P (0,02 g/zi)
5. Vasoconstrictoare	Adrenalină 1 : 10 000 în doză de 0,1 ml/kg corp pe cateter sau intracardiac
6. Analepticele (efecte discutabile)	Micoren 10 mg/kg corp/doză; cafeină 0,025—0,05 g la nou-născutul la termen și 0,005—0,01 g la prematur; N-alilmorfină 0,2 mg în 2 ml ser fiziologic în vena ombilicală, dacă mama a primit analgezice în doze mari
7. Medicația etiologică	Antibiotice (infecții); corticoterapie (?!); transfuzie de sînge

Odată căile respiratorii bine permeabilizate se începe (2) *resuscitarea* cu cele mai simple metode: stimularea fizică prin excitații blînde ca, de exemplu, cateterizarea repetată a narinelor. Fricțiile cu o cîrpă încălzită, stropirea cu apă rece sau alte tehnici similare sînt contraindicate, iar oportunitatea suspendării cu capul în jos (deși uneori eficientă) rămîne controversată. Dacă nu a putut fi inițiată prima respirație, se va face o nouă aspirare a căilor respiratorii și se vor practica metode manuale simple de *respirație artificială externă:* comprimarea ritmică a toracelui, bascularea, respirația artificială cu metoda Richard. La nou-născuții cu scorul Apgar 3 sau mai puțin și rata pulsului mai mică de 80 bătăi/minut, respirația artificială prin insuflare devine în mod obișnuit imperioasă. Respirația gură la gură (cea mai simplă metodă de insuflare) s-a dovedit eficientă, în unele cazuri, dar a generat, în altele, infecții sau chiar rupturi de alveole prin presiune necontrolată. O metodă mai eficientă este insuflarea continuă sau intermitentă a oxigenului, cu *masca*, la o presiune de 25 cm apă. Dacă nici această metodă nu ameliorează culoarea pielii și tonusul muscular și nu apar mișcări respiratorii spontane este indicată laringoscopia directă, urmată de intubație *endotraheală*. Prin această metodă se aspiră direct căile respiratorii inferioare și se insuflă oxigen cu aparate de respirație artificială adecvate (Bird Mark, 8, Loosko etc.) La nou-născut presiunea intratoracică inițială este de 20—70 cm apă. În aceste condiții este puțin probabil ca oxigenul să poată pătrunde în plămîni cu o presiune pozitivă de insuflare mai mică de 20 cm apă. Pe de altă parte, o presiune de 25 cm apă, sau mai crescută, poate produce rupturi alveolare sau nu va aera decît zone pulmonare limitate. Există însă resuscitatoare care permit limitarea fazei inspiratorii la 0,1sec. mărind faza expiratorie la 5,9 secunde. Cu ajutorul acestora, chiar presiuni pozitive, de 40 cm apă, devin inofensive. La copiii cu colaps circulator și bătăi slabe, lente, asurzite ale inimii (3) *masajul cardiac* este un adjuvant important al respirației artificiale, avînd drept scop menținerea circulației la o rată minimă de 100 bătăi/minut. Prin masaj cardiac trebuie sincronizată frecvența respirației și a pulsului la un raport de 1:4. Administrarea ulterioară a *oxigenului*, în special la prematuri, se va face în cea mai mică concentrație eficientă, monitorizîndu-se nivelul oxigenului în sîngele arterial și sistîndu-se de îndată ce copilul se poate „dispensa“ de aportul suplimentar de oxigen. (4). *Reechilibrarea metabolică* vizează în primul rînd acidoza. La nou-născutul sever asfixiat este necesară administrarea lentă (1 ml/minut) pe cateter ombilical a 3—4 mEq/kg corp dintr-o soluție de bicarbonat de sodiu 4,2% (0,5 mEq/ml). Se recomandă de asemenea: glucoză 5—10% cîte 65 ml/kg corp/zi în perfuzie lentă, o zi sau două (corectează hipoglicemia); soluție NaCl 3% în caz de hiponatremie și convulsii; vitamina K, 1—5 mg/doză sau 1 mg/kg corp și, eventual, alte vitamine (vitamina C 50

—100 mg; vitamina E 10 mg; vitamina P 0,02 g). (5). *Hipotensiunea arterială* poate necesita administrarea adrenalinei 0,1 ml/ /kg corp din soluția 1 : 10 000, pe cateter sau intracardiac. (6) *Stimularea respiratorie medicamentoasă* (Micoren 10 mg/kg corp/doză sau Cafeină 0,025—0,05 g la nou-născutul la termen și 0,005—0,01 g la prematur) nu s-a dovedit eficientă și poate avea efecte convulsivante dacă doza administrată este mai mare decît cea care a fost evaluată ca eficientă pentru stimularea respirației. (7) *Medicația etiologică* include antibioticele (în infecții), corticoterapia (discutabilă), transfuzia de sînge etc.

Insuficiența (detresa) respiratorie a nou-născutului

Insuficiența respiratorie a nou-născutului are cauze multiple: *nervos-centrale* (narcoză, anoxie pre- sau perinatală, hemoragie intracraniană, anomalii ale sistemului nervos central), manifestate cu crize de apnee, respirație rară și neregulată, *gasp*-uri; *respirator-periferice* (pneumonoză cu membrane hialine, hemoragie pulmonară, aspirare de lichid amniotic, mucus sau alimente, atelectazie primară, pneumonii, hernie diafragmatică, plămîn chistic, emfizem lobar etc.), manifestate prin tahipnee, neregularități ale ritmului respirator, retracție intercostală sau xifoidiană, geamăt expirator; *cardio-circulatorii* (boli congenitale de inimă, insuficiență pulmonară congestivă, șoc neonatal sever); *anemie* (de obicei, anemia este posthemoragică sau prin hemoliză masivă și antrenează scăderea cantității de oxigen pînă la nivelul critic); *toxice celulare*. *Hipotermia* în primele ore de viață, *infecțiile* și *distensia abdominală* pot fi de asemenea cauză de insuficiență respiratorie la nou-născut.

Indiferent de cauză, se produce un deficit în saturația oxigenului arterial și oxigenarea inadecvată a sîngelui și țesuturilor, existînd o corelație între conținutul de oxigen al cordonului și sîngele arterial după naștere, și dezvoltarea intelectuală ulterioară.

În acest capitol ne vom ocupa numai de unele cauze pulmonare ale detresei respiratorii a nou-născutului.

Detresa respiratorie idiopatică

(Sindromul detresei respiratorii, pneumonoza cu membrane hialine, boala membranelor hialine)

Se definește ca una dintre cele mai precoce insuficiențe respiratorii ale nou-născutului; debutează în primele 2 ore după naștere cu tahipnee peste 60 respirații/minut[1]. Adesea este precedată de necesitatea resuscitării la naștere; se caracterizează prin formarea membranelor hialine și atelectaziilor pulmonare de cauză incertă. Poate evolua letal în cîteva ore sau atinge un vîrf în interval de 3 zile, după care înregistrează un declin progresiv. Foarte rar moartea survine după mai mult de 3 zile. Detresa respiratorie idiopatică este cauză majoră de moarte în perioada neonatală.

Etiologie. *Incidența* este mare. Factorii favorizanți sînt: prematuritatea (apare la 1/4—1/6 din nou-născuții cu gestație mai scurtă de 36 de săptămîni, fiind cea mai frecventă cauză de moarte la prematuri), suferința fetală și asfixia la naștere (factori agravanți!); operația cezariană; diabetul mamei.

Patogenia este încă discutată. Cinci ipoteze își dispută autenticitatea (tabelul 24).

Deficiența de *surfactant* și hipoperfuzia pulmonară sînt cele mai „agreate“ ipoteze. Se insistă asupra ischemiei pulmonare (hipoperfuziei pulmonare). După această ipoteză, în timpul *vieții fetale*, cea mai mare parte din sîngele venos trece din circulația venoasă în cea arterială, scurtcircuitînd plămînul, care are o *rezistență vasculară mărită*. La debutul res-

---

[1] Apariția mai tardivă a tahipneei sugerează altă boală.

TABELUL 24

Pneumonoza cu membrane hialine: ipoteze patogenice

1. *Pulmonară*	Deficit primar de „surfactant“ (prematuritate, hipoxie, acidoză, hipotermie) Atelectazie
2. *Cardiovasculară* (hipoperfuzie)	Şoc neonatal sau insuficienţă cardiacă Ischemie pulmonară
3. *Hematologică* (coagulopatie)	Coagulare intravasculară diseminată
4. *Endocrină*	Tulburare în metabolismul catecolaminelor
5. *Enzimatică*	Deficit de antielastază şi inhibitor al tripsinei

piraţiei, rezistenţa pulmonară vasculară scade mult, rezultînd o creştere a fluxului sanguin pulmonar. Presiunea arterială stîngă creşte, ca rezultat al întoarcerii venoase pulmonare, aşa că *foramen ovale* se închide. Canalul arterial este posibil să se închidă din cauza efectului constrictor exercitat asupra pereţilor săi musculari, prin creşterea PO_2 în sistemul arterial stîng, după ce respiraţia s-a declanşat. În sindromul de detresă respiratorie idiopatică, rezistenţa vasculară pulmonară este mare, probabil prin *constricţia arteriolelor* pulmonare periferice. Ca rezultat, presiunea creşte în sectorul venos al circulaţiei, iar sîngele este şuntat în zona arterială, fără a mai trece prin plămîni; rezultă hipoxie, cianoză şi insuficienţă respiratorie. Scade *p*H-ul sanguin, iar pCO_2 creşte. Măsurile de resuscitare duc frecvent la hipotermie, la care prematurii sînt îndeosebi susceptibili. Hipoxia, acidemia, creşterea pCO_2 şi hipotermia au efect constrictor asupra arteriolelor pulmonare şi duc la hipoperfuzia plămînilor şi la şuntarea sîngelui. Atelectazia şi exsudatul alveolar, asociate reduc schimburile gazoase ale alveolelor cu sîngele care trece prin capilarele arteriale.

Nou-născutul cu detresă respiratorie idiopatică are, de asemenea, hipotensiune sistemică, vasoconstricţie cutanată, oligurie sau ileus. Cheek şi Rowe au sugerat că schimburile fiziologice şi biochimice apărute în sindromul detresei respiratorii (SDR) pot fi explicate prin *supraactivitatea sistemului nervos simpatic în răspunsul la stress*, în mod particular la *stress*-ul produs de hipoxie şi hipercapnie. Deficienţa enzimei catecol-o-metiltransferază, care distruge epinefrina, poate contribui la întreţinerea supraactivităţii sistemului nervos simpatic, rezultînd constricţia arteriolelor periferice, diminuarea fluxului sanguin, trecerea lichidelor şi proteinelor în compartimentul interstiţial, creşterea presiunii venoase şi insuficienţă cardiacă, toate prezente în SDR. Membranele hialine observate la nou-născuţii morţi cu SDR idiopatic reprezintă, probabil, doar o manifestare particulară a patofiziologiei bolii. Ele conţin fibrină şi rezultă din exsudatul provenit din circulaţia pulmonară, din conversia fibrinogenului din lichidul alveolar în fibrină (proces crescut de activitatea tromboplastinică a lichidului amniotic aspirat şi din sinereza fibrinei, cu formarea membranelor).

Deficienţa factorului *tensioactiv (surfactant)*, în mod normal prezent în alveole, poate fi de asemenea un factor în patogenia acestor tulburări.

Fiziopatologie. Insuficienţa respiratorie, este o tulburare de difuziune alveolocapilară cu consecinţele cunoscute. Se produc atelectazii, şunt D-S şi hipoxie progresivă (paO_2 — 65 mmHg, chiar în condiţiile respirării într-o atmosferă de O_2 100%).

În mod constant *p*H-ul este scăzut, iar pCO_2 este iniţial crescută (acidoză respiratorie), apoi scăzută (acidoză metabolică). De componenta metabolică este răspunzătoare activitatea musculară în

TABELUL 25

Pneumonoza cu membrane hialine: semne și simptome

Faza de evoluție	Vîrsta	Simptomele
Perioada de instalare	Curînd după naștere (în primele 2 ore), după o scurtă perioadă de latență	Detresă respiratorie progresivă: tahipnee cu peste 60 resp./min., cianoză ușoară, care dispare la administrarea de oxigen
Perioada de stare	Între 2 și 12 ore de viață	Detresă respiratorie manifestă, tahipnee, tiraj supra- și substernal, geamăt expiratori, cianoză neinfluențată de administrarea de de O_2 100%, alterarea stării generale
Perioada finală	Între 12 și 72 de ore de viață	Decompensare metabolică: instabilitate termică, insuficiență circulatorie periferică cu hipotensiune arterială, stare de șoc, anurie, edeme periferice, stop cardio-respirator, exitus după 18—48 de ore (în 60—15% din cazuri)
		Vindecare (în 48—85% din cazuri): dispariția cianozei și a detresei, stabilizare spre vîrsta de 72 de ore, vindecare fără sau cu sechele (în special neurologice)

condiții de hipoxie (glicoliză anaerobiotică cu producție crescută și retenție de acid lactic). *Șocul neonatal* duce la insuficiență renală și hepatică, ileus paralitic și tulburări neurologice. *Hipotermia* este constant prezentă.

Explorare clinică. Deși simptomele clinice sînt cvasicaracteristice, acestea nu permit un diagnostic în cursul vieții decît în 80% din cazuri. Principalele semne și simptome clinice sînt redate în tabelul 25.

Explorare paraclinică, Radiografia pulmonară (poate fi efectuată după 4 ore de viață) indică: aspectul granitat-difuz, cu evoluție în patru faze: aspect granitat difuz+bronhogramă; bronhogramă+ ștergerea parțială a siluetei inimii; opacitate difuză+bronhogramă+dispariția limitelor inimii și diafragmului. *Monitorizarea* pentru paO_2, pH, pCO_2, puls, respirații, temperatură. *Examenele sanguine:* Hb, glicemie, ionogramă completă.

Anatomie patologică. Macroscopic, plămînii apar insuficient aerați, de o consistență fermă și culoare purpurie. La *microscopia optică* (fig. 8-A și B) este patognomonică prezența membranelor hialine, material amorf care căptușește pereții alveolelor și căilor respiratorii; se adaugă: zone atelectazice, congestie vasculară pînă la hemoragie intraalveolară și/sau interstițială și dilatarea vaselor limfatice. *Electronooptic* resturile celulare și conținutul bogat în fibrină, la care se adaugă necroza celulelor alveolare de tip pneumocite II, care secretă surfactantul, tumefierea celulelor endoteliale ale capilarelor pulmonare și dispariția incluziilor lamelare rețin în mod particular atenția.

Diagnosticul pozitiv este de domeniul clinic *(intra vitam)* numai în 80% din cazuri (în rest, diagnostic de probabilitate sau „descoperire“ anatomopatologică). Testul de hiperoxie (menținerea scăzută a paO_2 în condițiile administrării de O_2 100%) și stabilirea „scorului“ Silverman prezintă utilitate clinică (tabelul 26).

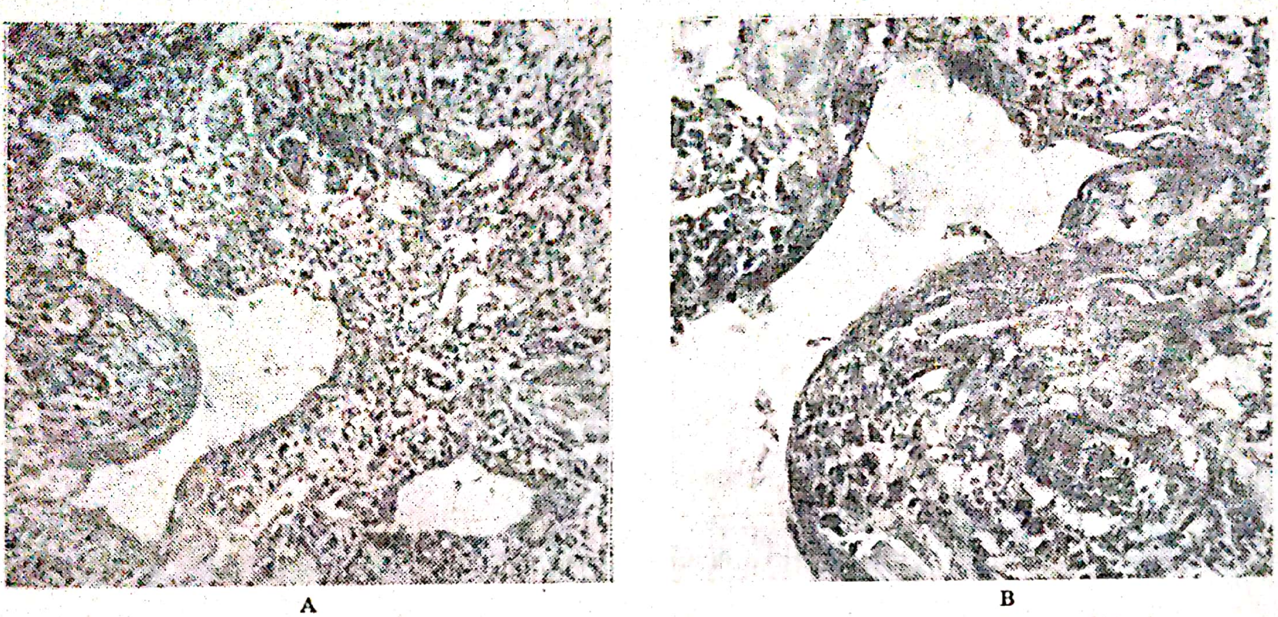


Fig. 8. Pneumonoză cu membrane hialine. A — Septuri alveolare îngroşate, hipercelularitate; vase dilatate, pline cu sînge; alveole de dimensiuni variabile tapetate de o membrană hialină B. — Detaliu (D. Pietraru).

TABELUL 26

Stabilirea „scorului“ Silverman în pneumonoza cu membrane hialine

Manifestare clinică	Nota (puncte)
Balansare toracoabdominală	0—2
Tiraj xifoidian	0—2
Tiraj intercostal	0—2
Bătăi ale aripilor nasului	0—2
Zgomot expirator perceptibil (cu urechea sau stetoscopul)	0—2
Scor total:	0—10 în ordinea crescîndă a gravităţii

Dintre celelalte elemente de diagnostic pozitiv cităm: naşterea prematură; debut cu geamăt expirator şi retracţie respiratorie după primele 2 ore de viaţă, cu progresiune rapidă, pînă la vîrsta de 6 ore; aerare săracă, înregistrată ascultatoriu; dificultăţi ale travaliului, în special în legătură cu perfuzia placentară; granitaţie pulmonară generalizată şi bronhogramă aerică la examenul radiologic; test negativ la hiperoxie; scor Silverman mare.

Diagnosticul diferenţial se face cu boli pulmonare septice şi aseptice, malformaţii congenitale şi boli neurologice (tabelul 27).

TABELUL 27

Pneumonoza cu membrane hialine: diagnostic diferenţial

Boli pulmonare septice şi aseptice	Atelectazia prin aspirare de lichid amniotic sau alte cauze
	Bronhopneumonia de aspiraţie sau altă cauză
	Pneumotoraxul şi pneumomediastinul
Malformaţii congenitale	Atrezia choanală (de coane nazale)
	Fistula esotraheală
	Emfizemul lobar congenital obstructiv
	Hernia diafragmatică
	Boli congenitale structurale ale inimii
Boli neurologice	Encefalopatie traumatică (hemoragia meningocerebrală primitivă)
	Hemoragia meningocerebrală secundară (sindrom hemoragic al nou-născutului)

Tratamentul este profilactic şi curativ.

Prevenţia vizează evitarea prematurităţii, influenţarea pozitivă a maturării fătului în vederea producerii corespunzătoare de surfactant, îngrijirea atentă a mamelor diabetice şi a fătului presupus a avea eritroblastoză, evitarea operaţiei cezariene „la rece". Înainte de practicarea cezarienei, estimarea circumferinţei craniului fetal prin ultrasunete şi dozarea lecitinei, sfingomielinei şi creatinei în lichidul amniotic furnizează date asupra posibilităţii naşterii unui prematur. Raportul lecitină: sfingomielină de 1,5 sau mai mic reprezintă un risc crescut de prematuritate şi boală a membranelor hialine. Vor fi evitate hipoxia, acidoza şi hipertensiunea sistemică[1] la mamă; vor fi reduse cît mai mult posibil durata intervalelor de scădere a fluxului sanguin ombilical. Vor fi evitate, de asemenea, hipoxia şi hipotermia nou-născutului, cauze de acidoză[2] şi vasoconstricţie pulmonară. A fost încercată accelerarea maturării plămînilor şi metabolismului *surfactant*-ului prin administrarea corticosteroizilor (betametazonă fosfat 6 mg şi betametazonă-acetat 6 mg, repetate după 24 de ore), în asociere cu medicamente care temporizează travaliul şi evită expulsia prematură[3].

Tratamentul curativ urmăreşte, indiferent de cauză şi mecanisme, corectarea defectului fiziopatologic de bază: schimbul gazos neadecvat între oxigen şi CO_2 (acidoza este o manifestare secundară). Administrarea continuă a oxigenului poate fi asigurată cu ajutorul unor „izolete" din material plastic special confecţionate pentru a putea fi adaptate la volumul capului copilului. Fluxul de oxigen trebuie menţinut constant la un nivel ridicat şi în concordanţă cu rezultatele măsurătorilor conţinutului în oxigen al atmosferei din izoletă. În incubatoarele obişnuite, mai ales că incubatorul trebuie deschis pentru îngrijiri directe, este imposibil să fie menţinută o concentraţie de oxigen ridicată şi constantă. Pe de altă parte, administrarea simplă a oxigenului fără realizarea unei presiuni negative sau pozitive care să favorizeze pătrunderea gazului în alveolele colabate nu este eficientă pentru ameliorarea oxigenării. Aceasta se poate realiza fie prin administrarea gazului cu presiune pozitivă, fie prin realizarea unei presiuni negative continui ca urmare a reducerii presiunii aerului exterior. Se furnizează astfel artificial o presiune pozitivă la sfîrşitul expiraţiei, simulîndu-se un mecanism de adaptare pe care copilul îl poate realiza numai la începutul bolii şi care are drept martor clinic acel zgomot expirator particular („grunting"). Cea mai simplă metodă de ventilaţie asistată este insuflarea intermitentă, pe mască, a oxigenului dintr-un sac resuscitator, cîte 5 minute la fiecare 20 de minute. Oxigenul poate fi administrat, de asemenea, pe mască semietanşă cu ajutorul unui ventilator (Bird Mark 8, de exemplu). Cînd menţinerea unei respiraţii adecvate nu poate fi realizată, tensiunea oxigenului arterial este mai mică de 50 mmHg, cianoza persistă, deşi copilul respiră oxigen 100% şi tensiunea CO_2 arterial este mai mare de 70 mmHg, ventilaţia asistată se impune. Cu toate complicaţiile ce pot apărea, metoda de insuflare cu presiune pozitivă intermitentă pe tub endotraheal rămîne procedura majoră. Respiratoarele cu presiune negativă au avantajul de a nu folosi nici masca, nici tubul endotraheal dar nu sînt eficiente la nou-născuţii cu greutate mai mică de 1 500 g. *Hipotermia* trebuie combătută eficient fiindcă determină vasoconstricţie pulmonară şi măreşte nevoia metabolică de oxigen şi producerea de CO_2. Consumul de oxigen este minim cînd temperatura cutanată abdominală este menţinută la 36—37°C. Dacă controlul nu poate fi efectuat cu un termistor fixat pe pielea abdomenului, se va regla în incubator o temperatură de 32—34°C cu o umiditate relativă de 80—90%[1], necesară menţinerii unei stabilităţi termice a copilului. Corectarea *acidozei* se face cu bicarbonat de sodiu perfuzat în soluţie de glucoză 5 sau 10%. Dacă detresa respiratorie este severă sau/şi există stare de şoc pot fi perfuzaţi pînă la 3—4 mEq/kg corp soluţie de bicarbonat de sodiu 4,2% (0,5 mEq/ml) în 20—30 minute. Determinarea imediată şi ulterioară a *p*H, pCO_2 bicarbonatului seric şi deficitului de baze dă indicaţii asupra necesităţii unei noi perfuzii cu soluţie de bicarbonat de sodiu. Dacă există hipernatremie cu edeme, oligurie sau insuficienţă cardiacă congestivă, corecţia acidozei va fi făcută cu THAM 4—8 ml/kg corp, la o rată de 1 ml/minut. „*Alimentaţia*“ *intravenoasă* (parenterală) cu soluţii glucozate 10% şi electroliţi permite sugarului să primească lichide, electroliţi, alcaline şi calorii fără eforturi necesare alimentaţiei orale. Cantitatea recomandată de lichide este de 65 ml/kg corp/zi dar creşterea substanţială a aportului devine necesară cînd tahipneea marcată şi diureza au antrenat pierderi de apă şi deshidratare. Perfuzia de lichide poate fi făcută într-o venă superficială. *Acetilcolina* şi *inhibitorii adrenergici* sînt contraindicaţi fiindcă nu realizează amendarea vasoconstricţiei pulmonare inducînd în schimb riscul hipotensiunii sistemice. *Antibioticele* sînt administrate de rutină din cauza frecvenţei pneumoniei „de însoţire“ şi a complicaţiilor vasculare „de cateter“. Se recomandă la nou-născutul în vîrstă de 1—5 zile penicilină G 25 000 u/kg corp/doză sau Ampicilină 50 mg/kg corp/doză în asociere cu Kanamicină 7,5 mg/kg corp/doză sau Gentamicină 2,5 mg/kg corp/doză repetate la fiecare 12 ore pînă la vindecare. *Monitorizarea* este o latură importantă a tratamentului. Vor fi determinate periodic paO_2, $paCO_2$ şi *p*H-ul sîngelui arterial sau sîngelui capilar arterializat. Puncţionarea arterei temporale sau cateterizarea arterei ombilicale pînă la bifurcaţia aortei sînt cele mai folosite metode de recoltare. Pentru evaluarea şi corectarea stării de şoc[2] devine necesară monitorizarea presiunii aortice prin cateter arterial ombilical şi a presiunii venoase centrale prin cateter introdus în vena ombilicală. Complicaţiile terapiei intensive sînt numeroase şi variate[3]. Intubaţia nazotraheală poate antrena: oprirea inimii în timpul intubaţiei sau aspirării; sîngerarea locală de intubare; dificultatea detubării; ulcerarea nărilor; stenoză la diferite nivele. Ca urmare a cateterizării vaselor ombilicale se pot produce: embolie, tromboză, spasm sau perforaţie vasculară ombilicală; necroze ischemice sau chimice viscerale[4]; infecţii, hemoragii de cateterizare. Accidentele de hiperoxie includ: fibroplazia retrolentală; leziuni pulmonare similare sindromului „bubbly-lung“ descris de Wilson şi Mikity; toxicitate posibilă a oxigenului asupra vaselor cerebrale. Anemia secundară unor recoltări repetate de sînge este posibilă (în special atunci cînd se recoltează mai mult de 10—15% din volumul total de sînge al copilului) şi trebuie corectată prin transfuzie de substituire.

---

[1] Reduce fluxul sanguin uterin.

[2] Prevenirea sau tratarea imediată a acidozei prin administrarea soluţiei de bicarbonat de sodiu i. v. reduc gravitatea bolii, dar nu există dovezi evidente că influenţează incidenţa.

[3] A fost observată — prin administrarea corticosteroizilor — reducerea incidenţei bolii şi a letalităţii chiar în gestaţiile sub 32 săptămîni în absenţa edemelor materne, a hipertensiunii şi proteinuriei; de asemenea s-a constatat că la copiii expulzaţi după 24 de ore pînă la 7 zile de la administrarea primei doze, incidenţa şi letalitatea prin boala membranelor hialine şi hemoragie intraventriculară este mai redusă.

---

[1] O umiditate relativă de 30—60% este adecvată numai dacă dispune. de echipamente speciale de termoreglare. Nebulizarea „în ceaţă“ are avantaje numai dacă prin intubaţie traheală este scurtcircuitată calea nazală, iar nebulizarea ultrasonică poate induce inhalarea unei cantităţi prea mari de apă în plămîni. Temperatura apei nebulizate va fi asemănătoare temperaturii atmosferei din incubator.

[2] Poate surveni în prima oră după naşterea prematură a unui copil asfixiat sau care manifestă detresă respiratorie.

[3] Cele mai multe ţin de intubarea nazotraheală, de cateterizarea vaselor ombilicale şi de administrarea excesivă a oxigenului.

[4] Necroza hepatică poate fi determinată de perfuzia rapidă pe cateter ombilical, în vena portă, a unor soluţii concentrate de bicarbonat de sodiu sau THAM.

Prognosticul s-a ameliorat considerabil în ultimii ani. Letalitatea a scăzut de la 60 la 30%, în anul 1969 fiind raportate şi procente de 15—20%.

Pneumonia infecţioasă (bacteriană) postnatală: v. Infecţiile

Fibroza pulmonară interstiţială a prematurului

A fost descrisă de Wilson şi Mikity la prematuri cu greutate sub 1 500 g la naştere şi cu vîrstă gestaţională mai mică de 32 de săptămîni.

Etiologia nu este bine elucidată: structură pulmonară imatură pe care acţionează diferiţi factori respiratori de *stress* (?).

Histopatologic: fibroză şi infiltraţii cu celule mononucleare interstiţiale şi zone de emfizem cu aspect bulos.

Clinic, debutul este insidios (în prima lună de viaţă), cu hiperpnee şi cianoză. Pot apărea tuse şi *wheezing* şi se pot percepe raluri, dar febra este de cele mai multe ori concomitentă cu infecţia secundară. Se mai înregistrează: meteorism abdominal, vărsături, scaune spumoase. Dispneea şi tusea pot antrena fracturi ale coastelor. A fost observat şi colapsul unui lob sau al unui plămîn, cu reexpansionare obişnuită în cîteva zile.

Radiologic: aspect similar plămînului după administrare intensivă de oxigen, infiltraţie difuză cu mici arii de emfizem care dau aspectul caracteristic *(„bubbly-lung")*.

Hematologic: eozinofilie.

Complicaţii: insuficienţă cardiacă dreaptă severă (dilatarea marcată a ventriculului drept este caracteristică şi „plămînului după terapie intensivă cu oxigen"); fracturi costale.

Diagnostic diferenţial: pneumonia plasmocitară cu *Pneumocystis carinii*, fibroza chistică, boala iatrogenă pulmonară prin hiperoxie.

Tratamentul: oxigenoterapie (ameliorează cianoza), digitalizare (în caz de insuficienţă cardiacă), antibiotice (în complicaţiile infecţioase bacteriene).

Prognostic: foarte rezervat; mortalitate (25%) după cîteva luni de la debut prin insuficienţă cardiacă sau insuficienţă respiratorie.

LEZIUNI OBSTETRICALE PERIFERICE

Bosa sanguină se constituie în regiunea care a suferit o mare compresiune în cursul travaliului, topografia depinzînd de prezentaţie. Cea mai frecventă localizare este regiunea păroasă a capului. Se produce o infiltraţie edematoasă a pielii şi ţesutului subcutanat. Regiunea apare tumefiată, cu sau fără echimoze sau flictene. Diagnosticul diferenţial se face cu cefalhematomul (este fluctuent, nu depăşeşte suturile). Evoluţia este spontană; resorbţie după cîteva ore sau zile. Tratamentul vizează profilaxia secundară a infectării: pudraj cu sulfamidă, eventual comprese sterile cu soluţie Burow 1/40 sau se evită orice tratament.

Cefalhematomul sau hematomul subperiostic al craniului se caracterizează prin acumularea de sînge între periost şi tabla externă a osului. Revărsatul hemoragic provine din vasele pericraniene rupte şi nu depăşeşte niciodată suturile. În producerea hematomului intervin atît factorul mecanic (trauma obstetricală), cît şi insuficienţa unor factori de coagulare. Cefalhematomul este localizat parietal, unilateral, sau, mai rar, occipital. Poate fi mascat de o bosă serosanguină, devenind evident numai după resorbirea acesteia. La palpare, hematomul produce senzaţia de fluctuenţă elastică ale cărei limite nu le depăşesc pe cele ale osului la nivelul căruia s-a format. Evoluţia parcurge trei stadii: ruptura vaselor, însoţind uneori o fisură osoasă; coagularea şi organizarea hematomului; proliferarea osoasă cu formarea în 10—14 zile a unui inel periferic dur, cu centrul depresibil (începe să se osifice către a 2-a săptămînă). Resorbţia completă se produce aproape în 6 săptămîni. Uneori întîrzie 2—3 săptămîni dar nu lasă sechele (poate rămîne, totuşi, cîtva timp, o protuberanţă vizibilă radiologic, în diploe). Complicaţiile septice sînt rare. Tratamentul include vitamina K 2—5 mg, o singură doză, vitamina C 100 mg/zi, calciu gluconic 0,50 g/zi, oral, protejarea cu comprese sterile a regiunii afectate.

Este contraindicată deschiderea chirurgicală a colecției de sînge, chiar dacă apar infecții.

Paraliziile obstetricale sînt consecința comprimării, elongării sau a rupturilor nervilor (plexuri nervoase și nervi periferici).

Paralizia nervului facial este cea mai frecventă. Poate fi centrală, prin hemoragie cerebrală și atunci nu se încadrează în acest capitol sau periferică, prin comprimarea facialului la nivelul orificiului stilomastoidian. Paralizia este evidentă imediat după naștere sau la cîteva ore, datorită asimetriei feței, devierii comisurii bucale din partea sănătoasă (este „trasă“ de facialul normal), ștergerii șanțului nazolabial din partea bolnavă și faptului că fanta palpebrală este deschisă în permanență, de asemenea de partea bolnavă (ochiul nu poate fi închis). Dacă paralizia este discretă, semnele devin evidente numai în timpul plînsului. În lipsa unei soluții de continuitate a nervului, paralizia poate retroceda spontan, în cîteva săptămîni. Tratamentul constă în ionizări, stimulări faradice, vitamina B_1 și B_{12} în doze mari.

Paralizia plexului brahial se poate produce în prezentația cefalică în cursul degajării umerilor, prin compresiune în axilă. Se descriu două forme: superioară (C_5 și C_6) și inferioară (C_7, C_8 și D_1). *Paralizia brahială superioară* (Erb-Duchenne) este mai frecventă (95%). Deficitul motor interesează mușchii umărului, brațului și, mai puțin, ai antebrațului (extensorii degetelor). Se recunoaște clinic prin imobilitatea membrului superior. Reflexul Moro este absent la membrul paralizat, dar reflexul de agățare poate să persiste, reprezentînd un indiciu de prognostic bun. Umărul este coborît, brațul atîrnă de-a lungul trunchiului în abducție și rotație internă; antebrațul se află în extensie și pronație, palma este orientată lateral și posterior, degetele sînt semiflectate. Nou-născutul nu poate efectua abducția brațului din articulația umărului și nici rotația internă și supinația antebrațului. Asocierea cu paralizia frenicului se traduce prin tulburarea mobilității diafragmului, vizibilă radiologic (de partea paraliziei, diafragmul apare bombat). Clinic, respirația este de tip toracic, abdomenul nu proemină în inspirație. Diagnosticul diferențial se face cu: pseudoparalizia luetică Parrot (excepțională la naștere), hemiplegiile de origine cerebrală, fracturile și decolările diafizo-epifizare ale humerusului, osteomielita nou-născutului. *Paralizia brahială inferioară* (Klumpke sau Déjerine—Klumpke) este cu mult mai rară. Interesează extremitatea distală a membrului superior. Mîna este inertă (paralizată) și edemațiată. Nou-născutul prezintă ptoză palpebrală și mioză. Reflexul de agățare este absent. Asocierea sindromului Claude Bernard—Horner este consecința leziunilor concomitente ale simpaticului cervical. *Paralizia brahială completă* este și mai rară. Deficitul motor interesează concomitent brațul, antebrațul și mîna.

Evoluția paraliziilor plexului brahial este, de obicei, spontan regresivă, în 5—6 săptămîni, cu excepția formelor complete și a acelora în care substratul este ruptura unor ramuri ale plexului nervos. Acestea din urmă antrenează paralizii flasce ireversibile și tulburări trofice ale membrului respectiv.

Tratamentul paraliziilor brahiale constă din mișcări pasive ale membrului, masaj blînd în apă caldă, ionizări, vitaminoterapie (B_1, B_{12}, C, E, și K).

ENCEFALOPATIA TRAUMATICĂ

(hemoragia intracraniană, meningocerebrală)

Cuprinde totalitatea leziunilor hemoragice ale sistemului nervos central condiționate de naștere (traumatism, anoxie, tulburare hemoragică primară sau anomalie vasculară congenitală), precum și sechelele acestora. Constituie una dintre cauzele majore de mortalitate infantilă precoce (în special la prematuri), dînd o letalitate de peste 50% şi este responsabilă de variate sechele psihice.

În producerea accidentului intervin, aşa cum reiese chiar din definiţie, următorii *factori etiologici determinanţi:* a) agresiunea mecanică la naştere: diferenţă de presiune; comprimarea capului; b) agresiunea chimică: hipoxie; c) deficitul de coagulare (boala hemoragică a nou-născutului); d) anomalie vasculară congenitală.

Frecvenţa este mult mai mare la prematuri (practic hemoragia spontană, cu tulburări ale senzoriului se observă numai la prematuri).

Examenul clinic variază în funcţie de localizarea hemoragiilor în substanţa cerebrală şi de extinderea acestora. Manifestările debutează după o perioadă latentă (asimptomatică) de cîteva ore pînă la 2—3 zile. *Starea generală* este constant modificată. Faciesul este suferind, anxios, „încordat“ (facies cerebral), ţipătul slab. Pleoapele rămîn deschise, ochii privesc fix, în gol, privirea este mirată. Tegumentele sînt cianotice, cu paloare periorală. *Funcţiile vegetative* sînt profund tulburate: hipotensiune, tulburări de deglutiţie sau refuzul suptului (tulburări la supt), vărsături, tulburări respiratorii (prima respiraţie spontană survine tardiv; tahipnee; respiraţie superficială, bătăi ale aripilor nasului, geamăt, crize de apnee şi cianoză, tulburări ale ritmului respirator în absenţa altor cauze de insuficienţă respiratorie), tulburări cardiovasculare (bradicardie sau tahicardie, absenţa pulsului). *Tonusul muscular* este constant modificat: iniţial hipotonie (prin leziuni ganglionare ale bazei creierului), cu braţe atîrnate flasc (nou-născutul normal ţine braţele flectate iar la tentativa de a le extinde pasiv se produce un reflex tonic al flexorilor antebraţului); ulterior, spasticitate, opistotonus. Celelalte *tulburări neurologice* sînt de asemenea, foarte importante: includ tulburări ale nervilor cranieni (inegalitatea fantelor palpebrale, tulburări de mobilitate şi inegalitate pupilară la lumină, nistagmus, abolirea reflexului corneean), tulburări ale motilităţii generale (hipo- sau hiperkinezii, tremurături, paralizii, convulsii), dispariţia sau diminuarea reflexelor arhaice (Moro) şi a reflexelor tendinoase, hiperexcitabilitate sau areflexie. *Conştienţa* este tulburată în grade variabile (letargie, somnolenţă), Fontanela anterioară poate fi în tensiune, limba protruzionată.

Examenele paraclinice. Modificările LCR sînt mai puţin constante decît s-a apreciat fiind condiţionate de comunicarea dintre focarul hemoragic şi spaţiul subarahnoidian. Lichidul poate fi sanguinolent şi incoagulabil, uniform roz sau xantocrom. Dacă nu există o comunicare cu spaţiul subarahnoidian, lichidul rămîne incolor şi clar, deşi există hemoragie subdurală sau intracerebrală iar prezenţa unui număr mic de eritrocite după o naştere normală sau prin operaţie cezariană nu înseamnă în mod absolut hemoragie cerebrală. Eritrocitele crenelate prezente în sedimentul lichidului proaspăt sau resturile de stromă de eritrocite distruse şi, în special, macrofagele care au fagocitat eritrocitele, atestă existenţa hemoragiei. Dacă diagnosticul pozitiv este sigur şi nu se pune problema unei meningite, practicarea puncţiei lombare poate fi temporizată avantajos pînă în a 8-a, a 10-a zi de boală. *Radiografia craniană* furnizează date numai în caz de leziuni traumatice mari. *Examenul oftalmologic* dă relaţii incerte: opacifierea precoce dar trecătoare a corneei, hemoragii retiniene (survin şi izolat, în boala hemoragică), hemoragii subconjunctivale (sînt mai frecvente decît frecvenţa reală a encefalopatiei traumatice). Electroencefalograma înscrie în faza acută zone mute, diferenţe de potenţial electric între cele două emisfere sau zone epileptogene. Efectuarea electroencefalogramei devine indispensabilă în faza de sechele. *Bilirubinemia* este crescută (rezorbţie de sînge). *Uricemia* este crescută (prin distrugere sanguină). *Formula leucocitară* este deviată la stinga, pînă la apariţia unor forme tinere din linia albă sau roşie.

Diagnosticul pozitiv precoce este orientat după anamneză (cum a decurs naşterea), de refuzul alimentaţiei, prezenţa de tulburări respiratorii (geamăt), paloare sau cianoză periorală, hipotonie musculară, reflexe arhaice (Moro) absente sau diminuate (foarte important!).

Diagnosticul diferențial se face cu edemul sau anoxia cerebrală, cu boli congenitale structurale de inimă, afecțiuni respiratorii (pneumonoză cu membrane hialine, atelectazie, hernie diafragmatică), meningite septice, septicemie, convulsii hipocalcemice, tetanos neonatal, icter nuclear.

Prevenția vizează ameliorarea (perfecționarea) asistenței la naștere și evitarea traumatismului obstetrical. Se va avea în vedere faptul că majoritatea cauzelor și circumstanțelor de hemoragie intracraniană sînt evitabile.

Tratamentul este complex. Nou-născutul va fi manipulat cît mai puțin și cît mai blînd posibil, evitîndu-se excitațiile intempestive. I se aspiră secrețiile din căile respiratorii, după care este pus în incubator (permite controlul temperaturii și evitarea hipotermiei, observarea permanentă a nou-născutului și administrarea continuă a oxigenului fără folosirea unei aparaturi speciale). În cazuri severe este temporizată inițierea alimentației orale (perfuzie venoasă sau alimentație prin gavaj). Fenobarbitalul, sau alte medicamente anticonvulsivante, în doze adecvate pot fi folosite pentru sedare sau pentru controlul mișcărilor convulsive. Va fi administrată o doză mică de vitamină K (0,25 ml din sol. 1%). Transfuzia de sînge proaspăt, 10 ml/kg corp, este indicată în special la nou-născuții cu deficit mai accentuat în factori de coagulare vitamina-K-dependenți (boala hemoragică). În caz de coagulare diseminată intravasculară tratamentul va fi și mai energic (p.428), fiind completat cu heparină 1 mg/kg corp / doză, repetată la 4 ore. Practicarea puncției lombare decompresive în scopul drenării unei cantități de sînge (cu efecte iritante asupra cortexului cerebral) și prevenirii interferării mecanismelor normale de resorbție a lichidului cefalorahidian, deși controversată, este indicată mai ales dacă lichidul este foarte sanguinolent. Procedurile neurochirurgicale sînt însă contraindicate. Edemul cerebral concomitent va fi tratat prin corectarea hiponatremiei de diluție și restricția administrării lichidelor, creîndu-se o balanță negativă a apei (aportul total de apă va fi mai mic decît suma pierderilor insensibile și a volumului urinar). În general, scopul este atins cu un aport de lichide de 50—75 ml/100 calorii cheltuite. Presiunea intracraniană poate fi redusă prin puncție lombară și Superprednol (dexametazonă) 10 mg/m² sau 0,4 mg/kg corp, ca doză inițială și apoi 5 mg/m² sau 0,2 mg/kgcorp, la fiecare 6 ore. Această procedură este indicată în special atunci cînd starea copilului este gravă și semnele neurologice progresează rapid. Se poate, de asemenea, administra cu prudență Mannitol în perfuzie venoasă 1—2 g/kgcorp din soluția 10 sau 20%.

Evoluție și prognostic : letalitate în peste 50% din cazuri (dintre care o jumătate sînt prematuri). Moartea survine, de obicei, în primele 3 zile, prin insuficiență respiratorie. La cei vindecați pot rămîne sechele neurologice post-neonatale (porencefalie, *status marmoratus*, microgirie, scleroză cerebrală — cauze posibile de întîrziere psihică, sindroame psihotice, idioție, surdomutitate, epilepsie, paralizie cerebrală spastică) sau tulburări ale circulației LCR prin formarea de septuri subarahnoidiene.

PATOLOGIA OMBILICULUI

Granulomul constă dintr-o zonă de granulație formată la baza de implantare, după căderea cordonului, și secreție mucopurulentă. Normal, cordonul se detașează complet mumificat după 6—8 zile, de la naștere, iar cicatricea se vindecă în 12—15 zile. De obicei, granulomul ombilical este consecința infecției cu germeni saprofiți. Profilactic, se obțin rezultate bune prin atingeri zilnice cu alcool 70° și pansament steril. Curativ se fac cauterizări cu soluție de nitrat de argint 3%.

Polipul ombilical este o anomalie rară (diferită de granulom), rezultînd din persistența integrală sau parțială a canalului omfalic sau a uracei. Are consistență fermă, este roșu, acoperit cu secreţii mucoase. Dacă are comunicare cu ileonul sau vezica, se scurg intermitent materii fecale sau urină. Tratamentul constă din excizia chirurgicală.

Infecţia ombilicală poate da manifestări generale minime dar, uneori antrenează rapid peritonită, hepatită sau septicemie. Profilactic se recomandă băi zilnice cu bromocet sau sol de Tego, Dettol, Desogen sau hexaclorofen, atingeri cu tricolorant (*Rp.* acroflavină 1,14 g, violet de genţiana 2,29 g, verde briliant 2,29 g, apă 1 000 ml); curativ, excizia eventualei colecţii, antibiotice.

Hernia ombilicală este consecinţa existenţei unui inel ombilical slab sau imperfect (se asociază frecvent cu diastaza drepţilor abdominali). Tumefacţia, de 1—5 cm, se accentuează cu tusea şi plînsul şi se poate reduce manual, conţinutul reintrînd în cavitatea abdominală prin inelul larg. Majoritatea herniilor apărute sub vîrsta de 6 luni dispar spontan către vîrsta de 1 an sau pînă la 5—6 ani. Comprimarea cu adeziv (leucoplast) sau cura chirurgicală nu sînt unanim apreciate.

BOLI ALE PIELII ŞI ŢESUTULUI SUBCUTANAT

Eritemul toxic al nou-născutului

Este o erupţie papulo-eritematoasă, benignă (autolimitată după o săptămînă) care apare spontan (cauză necunoscută) în prima săptămînă de viaţă (de obicei, în primele 2 zile). Aspectul iniţial de eritem macular, uşor reliefat, se schimbă ulterior; apar papulo-vezicule sau pustule mici, pe fond eritematos, cu diametrul de 3 mm, perifoliculare subcornoase cu bogat infiltrat eozinofilic, prezent, de asemenea, şi în derm. Numărul elementelor poate fi mic sau leziunile devin extensive şi confluente, predominînd pe fese, trunchi, faţă, partea proximală a extremităţilor. Lichidul din vezicule şi pustule este steril. Rareori, cînd leziunile sînt prezente de la naştere apar mai puţin eritematoase şi mai pustuloase, predominînd la extremităţi. Diagnosticul diferenţial se face cu *miliaria rubra* şi cu stafilodermia. Nu este necesar nici un tratament.

Milium facial: v. cap. Boli de piele

Infecţiile pielii

Pemfigus-ul neonatal, pemfigus-ul epidemic neonatal, dermatita buloasă epidemică, impetigo bulos al nou-născutului este o dermită microbiană produsă de stafilococ sau streptococ. Este foarte contagioasă. Apare izolat sau epidemic (în creşe, maternităţi, colectivităţi de sugari), de obicei în a 3-a, a 6-a zi de viaţă, alteori mai tîrziu (pînă la vîrsta de 1 an). Sînt infectaţi atît nou-născuţii şi sugarii distrofici, cît şi cei bine nutriţi. Sursa de infecţie este reprezentată de persoanele adulte cu infecţii clinice sau purtători.

Clinic, leziunea elementară este vezicula sau bula, rotundă sau ovalară, cu diametrul de 3—10 mm (alteori pînă la dimensiunea unei alune sau nuci), cu conţinut clar, citrin sau hemoragic. În număr de cîteva pînă la 30, leziunile se dezvoltă pe un fond eritematos şi se extind rapid pe suprafeţe mari, în orice regiune a corpului, mai rar pe faţă (clasic, respectă palmele şi plantele). Conţinutul bulei se tulbură în 2—3 zile. Ulterior, există 2 posibilităţi de evoluţie: sau se usucă în 1—2 zile, sau se rup (spontan sau prin atingere). După scurgerea lichidului rămîne o ulceraţie de culoare roşu aprins, zemuindă, care se acoperă cu o crustă subţire. Epidermizarea se produce în 2—10 zile, lăsînd o pată pigmentară efemeră. Uneori apar puseuri succesive. Vindecarea completă survine în 2—5 săptămîni şi se face fără cicatrice. Se descriu *forme clinice uşoare* (3—4 bule; stare generală bună), *forme severe* (febră 38—39°) şi *forme grave* (la distrofici; febră mare sau hipotermie, anemie, vărsături, sindrom neurotoxic, deshidratare, şoc, scădere considerabilă în greutate).

Diagnosticul diferenţial se face cu *sifilisul* bulos congenital al nou-născutului, dar dermatoza luetică se localizează aproape exclusiv pe palme şi plante, apare numai în primele zile de viaţă, bulele au un conţinut tulbure sau hemoragic, fiind plasate pe papule „arămii"; în lichidul bulei se găsesc treponeme, iar RBW la mamă şi copil este pozitiv. Se mai face diagnosticul diferenţial cu *eritemul bulos multiform şi dermatita medicamentoasă.*

Complicaţiile posibile sînt diareea cu deshidratare şi tulburările electrolitice şi piuria tranzitorie.

Tratamentul cuprinde antibioterapie (penicilină) pe cale generală; antiseptice slabe şi antibioterapie (neomicină, bacitracină sau — eventual — tetraciclină) local. Ca antiseptice locale pot fi folosite hexaclorofenul, dar numai 5—7 zile, Tego, Dettol sau Desogen.

Dermatita exfoliativă neonatală (boala Ritter) este o formă rară dar foarte gravă de dermită microbiană epidemică, etiologia microbiană a bolii fiind susţinută pe elemente clinice şi de laborator. Stafilococul auriu beta-hemolitic poate fi izolat de pe piele, din nas, faringe sau de pe conjunctive. Bulele sînt, de obicei, sterile căci rezultă din acţiunea unei *endotoxine exfoliante* a stafilococului.

Boala *debutează* în primele zile de viaţă sub formă de eritem peribucal, apoi generalizat, pe care se dezvoltă curînd vezicule, bule şi pustule. Leziunile evoluează rapid, centrifug, generalizîndu-se pe tot corpul şi luînd caracter de „eritrodermie exfoliativă". Tegumentele devin roşii purpurii. Aspectul este al unei arsuri de gradul I sau al II-lea. Semnul lui Nikolsky (clivarea epidermului la presiune) este pozitiv. Pe mucoasa bucală se observă elemente de stomatită. Febra atinge 39—40°, deshidratarea se produce rapid, starea generală este alterată. Izolarea bolnavului este obligatorie. În cîteva zile boala — netratată — evoluează letal. Tratamentul include antibioticele — sistemic şi topic — şi reechilibrarea hidroelectrolitică şi acido-bazică. 50% din stafilococii izolaţi sînt rezistenţi la penicilină G, fiind necesară o penicilină semisintetică sau dicloxacilina.

Tratamentul cu antibiotice se continuă încă 7—10 zile după dispariţia febrei, vindecarea (cu afebrilitate) survenind, în mod obişnuit, după 9—10 zile de la debutul cutanat al bolii. Steroizii sînt *contraindicaţi*. În cazuri medii se spală minuţios leziunile de 2—3 ori/zi cu soluţie de benzalkonium 1 : 10 000 sau soluţie Bromocet 1 : 1 000, sau soluţie sau săpun cu hexaclorofen. Ulterior se face o limpezire abundentă şi se aplică apoi cremă cu gentamicină 0,1% sau unguent cu bacitracină (mai ales dacă pielea este uscată). Dacă leziunile sînt foarte extinse se aplică comprese cu apă sterilă sau ser fiziologic, cu adaos de nitrat de argint 0,1%. Hexaclorofenul nu se foloseşte pe zone denudate, întinse. Sînt preferate produsele Tego, Dettol şi Desogen. În perioada de vindecare a bolii se fac băi călduţe de 2 ori pe zi, urmate de aplicaţii locale de creme simple. Conjunctivita se tratează cu colir cu sulfacetamidă, instilat de 4 ori pe zi sau cu Proculin, o picătură instilată în sacul conjunctival de 2—3 ori/zi.

Apreciat global prognosticul este relativ bun. Letalitatea a scăzut sub 7%. Dintre cazurile letale, unele au fost produse de *Pseudomonas aeruginosa*, iar în altele fusese folosită terapia corticosteroidă.

TULBURĂRILE DIGESTIVE

Vărsăturile

Vărsătura este un simptom sau sindrom frecvent în perioada neonatală, apărînd la 60% din nou-născuţii normali. În primele ore după naştere, nou-născutul poate vărsa mucus, sau resturi de sînge. Vărsăturile pot persista şi după primele mese, avînd drept cauză iritaţia gastrică produsă de materialul înghiţit în timpul naşterii. În majoritatea cazurilor este vorba de regurgitaţii prin supraalimentaţie sau de *eructaţii*, care antrenează şi o mică cantitate de alimente. Dacă vărsă-

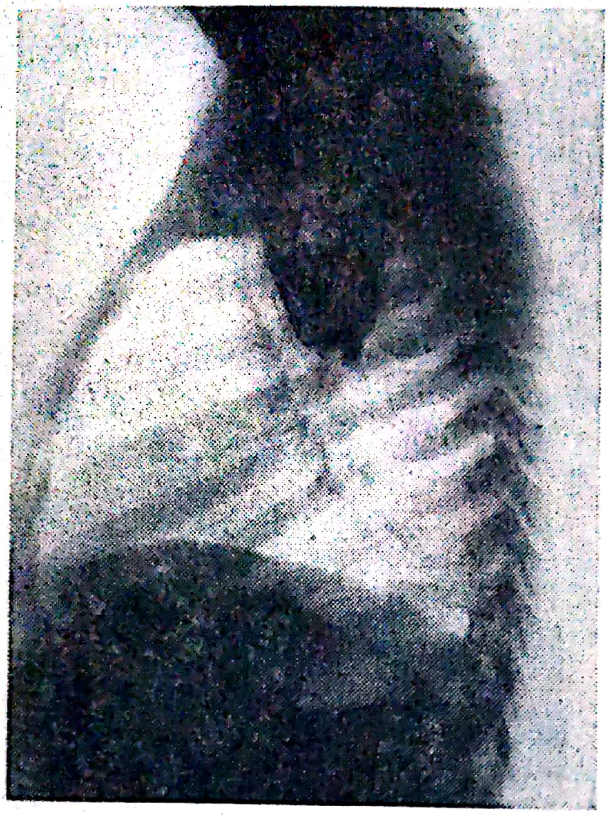


Fig. 9. Atrezie de esofag. Aspect radiografic cu substanţă de contrast.

tura apare la scurt timp după naştere şi este *persistentă*, trebuie să ne gîndim şi la *hipertensiune intracraniană* sau la o *obstrucţie digestivă*. Vărsăturile prin obstrucţie digestivă apar *de la prima masă.*

Diagnosticul de atrezie esofagiană (fig.9) este suspectat dacă se întîmpină rezistenţă la tentativa de introducere a sondei în stomac. Se impune un diagnostic foarte precoce pentru a se evita aspirarea alimentelor în căile respiratorii.

În *obstrucţia intestinului subţire* vărsăturile debutează din prima zi de viaţă, sînt frecvente, persistente şi, de obicei, emise în jet; sînt bilioase cînd obstrucţia este subvateriană. Curînd, sînt vizibile distensia abdominală şi peristaltica intestinală. Radiografic, este pusă în evidenţă distribuţia aerului în intestin(normal, aerul este vizibil în jejun la 15—60 de minute, în ileon la 2—3 ore, iar în colon la 3 ore după naştere), indicînd locul obstrucţiei. Precizarea o face radiografia cu substanţă de contrast.

Chalazia (relaxarea continuă a sfincterului esofagian) antrenează regurgitarea alimentelor (tratament postural).

Hernia diafragmatică congenitală poate ocaziona, de asemenea, vărsături persistente.

Cardiospasmul este rareori cauză de vărsături la nou-născut. Radiologic, zona cardială apare intermitent obstruată (fără stenoză organică).

Stenoza pilorică poate debuta clinic şi imediat după naştere, dar manifestările devin caracteristice abia după o latenţă caracteristică de 2—3 săptămîni.

Alte circumstanţe de vărsături: septicemie, meningită, infecţie urinară şi alte infecţii; hemoragie intracraniană; alergie la lapte; hiperplazie adrenală cu pierdere de sare, boală celiacă şi numeroase alte tulburări metabolice; efecte adverse ale medicamentelor, intoxicaţii (mai rare la această vîrstă).

Moniliaza orală: v. cap. V

Diareea epidemică a nou-născutului: v. Infecţiile

Constipaţia

În 90% din cazuri meconiul se elimină în primele 24 de ore, mai rar după 36 de ore. Peste acest interval de timp trebuie căutată atrezia sau stenoza intestinală, megacolonul aganglionar congenital sau ileusul meconial. Dacă constipaţia survine în cursul primei luni de viaţă se va avea, de asemenea, în vedere megacolonul (poate debuta cu diaree!), strictura anală sau cretinismul congenital.

Dopul de meconiu (suspiciune de fibroză chistică!) este o masă compactă, organizată în lumenul intestinal, putînd fi cauză de obstrucţie şi peritonită meconială. Localizarea anorectală determină ulceraţii şi perforaţii.

Tratament: clisme cu soluţie izotonică de NaCl sau peroxid de hidrogen 1/2 (pentru a se îndepărta obstacolul).

Ulterior, nou-născutul va fi supravegheat (megacolon congenital, posibil!).

Ileusul meconial survine obişnuit în fibroza chistică a pancreasului, prin absenţa fermenţilor pancreatici, caracterul vîscos al meconiului, stagnarea şi aderarea la peretele intestinal (produce obstrucţia intestinală).

Clinic, nou-născutul prezintă vărsături persistente, meteorism abdominal (uneori pot fi eliminate scurt timp după naştere cantităţi foarte mici de meconiu, fără ca acesta să constituie un temei de infirmare a diagnosticului), masă intestinală palpabilă. Radiografic se observă mase opace de mărimi variabile, fără gaze (în atrezie ansele intestinale sînt evidente şi mult destinse de gaze). *Laparatomia* permite diagnosticul exact.

Tratamentul este chirurgical (deschiderea intestinului la locul cu diametru maxim, îndepărtarea masei meconiale, irigarea lumenului cu soluţie clorurosodică izotonică căldută).

Prognosticul imediat ţine de acurateţea actului chirurgical, iar cel tardiv de boala de bază.

Peritonita meconială poate fi intrauterină sau postnatală, precoce, în funcţie de momentul producerii perforaţiei. Dacă perforaţia este mică, cantitatea de meconiu ajunsă în cavitatea peritoneală este infimă, fiind greu de identificat (descoperirea poate fi radiologică: particule de meconiu calcificate). *Clinic*, tabloul este dominat de semnele obstrucţiei intestinale sau/şi peritonitei: vărsături, distensia abdomenului, absenţa eliminării meconiului. *Terapeutic*, după înlăturarea obstrucţiei, se face drenarea chirurgicală a cavităţii peritoneale.

ICTERELE CU DEBUT PRECOCE (HIPERBILIRUBINEMIA)

Pentru a putea fi excretată, bilirubina liberă („indirectă") din ser, insolubilă în apă, dar liposolubilă, provenită din metabolizarea hemoglobinei este convertită la nivelul ficatului în esterul glucuronidic al bilirubinei (bilirubina conjugată sau „directă"). Enzima de con-

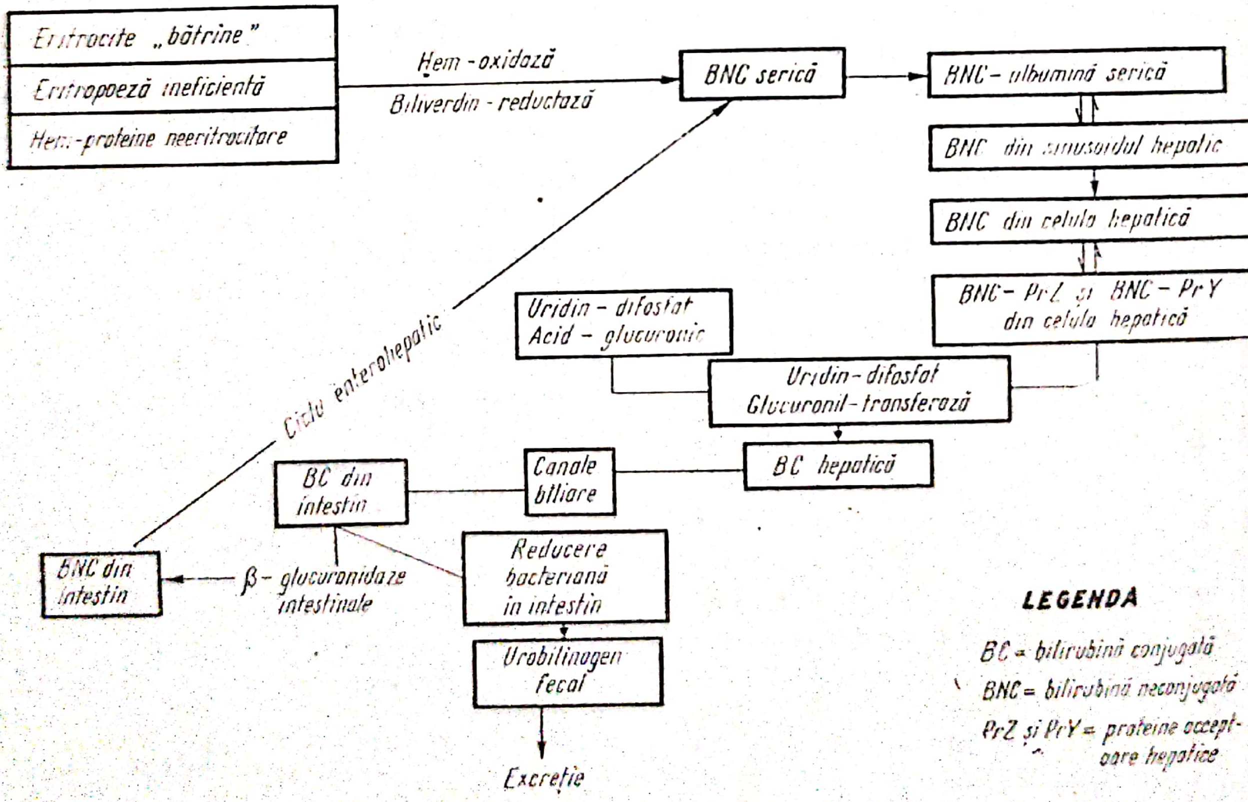

Eritrocite „bătrine"
Eritropoeză ineficientă
Hem-proteine neeritrocitare
Hem-oxidază
Biliverdin-reductază
BNC serică
BNC – albumină serică
BNC din sinusoidul hepatic
BNC din celula hepatică
BNC – PrZ şi BNC – PrY din celula hepatică
Uridin – difosfat Acid – glucuronic
Uridin – difosfat Glucuronil-transferază
BC hepatică
Canale biliare
BC din intestin
Ciclu enterohepatic
BNC din intestin
β-glucuronidaze intestinale
Reducere bacteriană în intestin
Urobilinogen fecal
Excreţie
LEGENDA
BC = bilirubină conjugată
BNC = bilirubină neconjugată
PrZ şi PrY = proteine acceptoare hepatice

Fig. 10. Schema metabolismului bilirubinei.

jugare este glucuronil-transferaza, prezentă în cantitate mică sau parţial inactivă la nou-născut (în special la prematur).[1] Există numeroase cauze şi forme de icter la nou-născut, dar cu mult cea mai frecventă formă este *icterul fiziologic.*

Tulburările metabolismului bilirubinei pot interesa *producerea, captarea hepatică, conjugarea* sau *excreţia* sa (tabelul 28).

Apariţia icterului patologic poate rezulta din: a) *producerea excesivă a bilirubinei* care urmează să fie metabolizată

TABELUL 28

Tulburări ale producerii, captării hepatice, conjugării şi excreţiei bilirubinei

I Hiperbilirubinemii neconjugate

- A. Hiperbilirubinemia tranzitorie neonatală
  - 1. *Captare hepatică* şi sistem de *conjugare* insuficient (întîrziat) dezvoltate (defect tranzitoriu de conjugare)
    - a. Icterul fiziologic al nou-născutului la termen
    - b. Icterul fiziologic al prematurului şi nou-născutului cu greutate mică la naştere
  - 2. Inhibitori ai *conjugării*
    - a. Unii copii alimentaţi cu lapte matern
    - b. Sindromul Lucey-Driscoll
  - 3. Amplificarea ciclului enterohepatic
    - a. Obstrucţie gastrointestinală
- B. *Producere* crescută a bilirubinei
  - 1. Hemoliză patologică
    - a. Incompatibilitate în sistemul Rh sau ABO
    - b. Deficienţe enzimatice (G-6-PD, priruvatkinază etc.) eritrocitare
    - c. Alte cauze de hemoliză (defect de membrană eritrocitară, anomalii cantitative sau calitative al Hb, medicamente)
- C. Defect permanent (persistent) de *conjugare* (hiperbilirubinemii neconjugate persistente, nehemolitice)
  - 1. Sindromul Crigler-Najjar
    - a. Tip I Arias
    - b. Tip II Arias
  - 2. Sindrom Gilbert

---

[1] La făt, bilirubina neconjugată traversează liber placenta şi este excretată de ficatul mamei. În prima săptămînă de viaţă extrauterină funcţia hepatică a nou-născutului nu este adecvată pentru a împiedica hiperbilirubinemia. Această stare este considerată fiziologică dacă nivelul bilirubinei serice nu depăşeşte 12 mg/dl. Deficienţa tranzitorie de glucuronil-transferează afectează *clearence*-ul bilirubinei neconjugate. Mai intervin însă şi alţi factori. Dintre proteinele citoplasmatice acceptoare, proteina Z este complet dezvoltată în viaţa fetală dar proteina Y este totdeauna absentă la naştere. Pe de altă parte, eliminarea intestinală a bilirubinei este dependentă de flora intestinală, cu rol în reducerea bilirubinei conjugate în urobilinogen. Nou-născutul are însă un intestin subţire relativ steril şi astfel eliminarea fecală este interferată. Pe de altă parte, glucuronidazele din epiteliul intestinal sînt active de la naştere şi capabile de a scinda bilirubina-glucuronid în bilirubină neconjugată şi a-i permite trecerea liberă în circulaţie (ciclul enterohepatic este eficient). Aceste mecanisme explică hiperbilirubinemia sugarilor cu obstrucţie intestinală. Un alt factor contributor pentru hiperbilirubinemie este persistenţa la unii nou-născuţi (cu sindrom de detresă respiratorie) a canalului venos, care permite unei părţi a sîngelui portal să ocolească ficatul. În sfîrşit, estrogeni şi progestine de origine maternă pot inhiba conjugarea bilirubinei.

TABELUL 28 (continuare)

II Hiperbilirubinemii conjugate (sau predominant conjugate)
- A. Datorate afectării *excreţiei* bilirubinei
  - 1. Hiperbilirubinemia tranzitorie neonatală
    - a. Consecutivă izoimunizării Rh
  - 2. Icterul nehemolitic cronic
    - a. Sindrom Dubin-Johnson (cu pigment în celulele hepatice)
    - b. Sindrom Rotor (fără pigment în celulele hepatice)
  - 3. Colestaza familială benignă
  - 4. Obstrucţie biliară
- B. Datorate leziunilor hepatocelulare
  - 1. Hepatita neonatală (cu celule gigante)
  - 2. Hepatita virală A şi B
  - 3. Alte hepatite

de ficat (hemoliză): ictere hemolitice (eritroblastoză fetală şi alte anemii hemolitice, infecţii cu agenţi hemolizanţi); b) absenţa sau scăderea cantităţii de *enzimă*: ictere enzimatice (enzimopatii genetice icterigene, permaturitate); c) *leziuni hepatocelulare* (ictere hepatice): sindromul hepatitei neonatale; d) blocarea *excreţiei* „posthepatice“ (biliare): ictere mecanice (atrezia căilor biliare intra- sau extraextrahepatice). Tabelele 29, 30 şi 31 sînt utile pentru orientarea diagnosticului etiologic, şi diferenţial.

TABELUL 29

Clasificarea hiperbilirubinemiilor (icterelor) la nou-născut

I. *Ictere fiziologice şi cvasi-fiziologice*
- 1. Icterul fiziologic al nou-născutului[1]
- 2. Hiperbilirubinemia prematurului[2]

II. *Hiperbilirubinemii patologice cu reacţie indirectă*
- 1. Hemolitice: incompatibilitate Rh sau ABO: icteroanemii congenitale (sferocitoză, anemii hemolitice nesferocitare[3], picnocitoza infantilă); ictere iatrogene (vitamina K); hematoame închise.
- 2. Defect de conjugare[4]: lipsă ereditară permanentă de glucuronil-transferază (Crigler-Najjar); deficit de glucuronil-transferază „tip Arias II“; icter prin inactivarea glucuronil-transferazei (prezenţa unui steroid anormal în laptele de femeie)
- 3. Alte ictere metabolice, nehemolitice: hipoxie, detresă respiratorie, lipsă de hidrocarbonate, influenţe hormonale (cretinism), hiperbilirubinemia tranzitorie ereditară.

III. *Hiperbilirubinemii patologice cu reacţie predominant directă*[5]
- 1. Leziuni celulare hepatice: hepatita cu celule gigante (septicemie bacteriană, pielonefrită, hepatită cu virus B, toxoplasmoză, citomegalie, rubeolă, herpes); galactozemie
- 2. Colestază
  - a. Atrezia biliară şi alte ictere obstructive
  - b. Hepatită cu celule gigante
  - c. Hemoliză (incompatibilitate Rh)

---

[1] Prin distrugerea accentuată a eritrocitelor şi imaturitatea enzimatică a ficatului; absenţa proteinei acceptoare Y, absenţa florei intestinale.

[2] Defect tranzitoriu de conjugare a bilirubinei şi alţi factori

[3] Deficit de G-6-PD, piruvatkinază etc.

[4] Ictere cu bilirubină indirectă, dar nehemolitice.

[5] Intervin, de obicei, factori micşti (hemolitici şi hepatotoxici).

TABELUL 30

Ghid de diagnostic diferenţial în hiperbilirubinemii neonatale

1. Vîrsta apariţiei icterului (în primele 24 de ore sau mai tîrziu)
2. Durata evoluţiei (persistenţa icterului după 7 zile)
3. Rata creşterii şi acumulării bilirubinei serice (mai mică sau mai mare de 5 mg/dl/zi)
4. Vîrful bilirubinei serice (mai mare sau mai mic de 12 mg/dl la nou-născutul la termen şi 15 mg/dl la prematur) şi vîrsta înregistrării
5. Proporţia bilirubinei cu reacţie directă (mai mare de 1 mg/dl)

TABELUL 31

Diagnosticul diferenţial în diferite tipuri de icter neonatal

Tipul clinic	Reacţia bilirubinei	Apariţia icterului (zile)	Dispariţia icterului (zile)	Vîrful concentraţiei bilirubinei serice (mg/dl)	Rata acumulării bilirubinei (mg/dl/zi)
Icterul fiziologic (nou-născut la termen)	Indirectă (neconjugată)	2—3	4—7	10—12	<5
Icter fiziologic (prematur)	Indirectă (neconjugată)	3—4	7—9(14)	15	<5
Hemoliză	Indirectă (neconjugată)	1	variabil	nelimitat	>5 (în mod obişnuit)
Factori metabolici	Indirectă	2—4	variabil	>12(15)	<5
Factori micşti, hemolitici şi hepatici	Indirectă (neconjugată) şi directă (conjugată)	1—3	variabil	nelimitat	>5 (în mod obişnuit)

Icterul fiziologic

(hiperbilirubinemia tranzitorie neonatală)

Apare la 60—70% din nou-născuţi la termen şi la 95% din prematuri, a 2-a, a 3-a zi de viaţă, fiind precedat de *eritrodermia preicterică*. Este, de obicei, vizibil între a 3-a—8-a zi de viaţă, este puţin intens (uneori este pus în evidenţă numai prin presiune digitală pe tegumente); evoluează afebril; starea generală este bună (uneori uşoară somnolenţă). Ficatul este în limite normale. Urina este de aspect normal, nu pătează scutecele, nu conţine pigmenţi biliari; urobilinogenul este uşor crescut. Fecalele sînt de aspect normal. Bilirubina serică indirectă este uşor crescută: 3—5 mg% (nu depăşeşte 12 mg/dl la nou-născutul la termen şi 15 mg/dl la prematur). Rezistenţa globulară osmotică a eritrocitelor este normală.

Patogenic se admite că hiperbilirubinemia şi corespondentul său clinic, icterul, sînt consecinţa hiperhemolizei fiziologice postnatale a eritrocitelor fetale (conţin HbF), survenită în condiţiile unui deficit enzimatic tranzitoriu, de asemenea fiziologic (de vîrstă), de glucuronil-transferază hepatică. În acest mod, ficatul nu poate face faţă unor cerinţe crescute [1].

Evoluţia este favorabilă. Icterul scade rapid în intensitate şi dispare spontan după 5—7 zile, mai rar după 10—14 zile, pînă la 3 săptămîni, şi nu comportă *nici un* tratament [2].

---

[1] Se adaugă şi ceilalţi factori despre care s-a vorbit. În prezent se consideră că hemoliza crescută nu joacă un rol semnificativ pentru că nu se asociază obişnuit cu scăderea Hb şi creşterea reticulocitozei.

[2] Dacă icterul este mai intens se administrează Fenobarbital şi fototerapie.

Hiperbilirubinemia neconjugată a nou-născutului

Este o stare incert sau variat etichetată etiopatogenic (cu cauze și mecanisme diverse) în care bilirubina serică atinge 15—20 mg%. *Incidența* este de 5% la nou-născuții la termen, fără incompatibilitate de grup sanguin (la prematuri este mai mare).

Hiperbilirubinemia poate apărea ca o „exagerare“ a icterului fiziologic (în special la prematuri) prin hemoliză fiziologică excesivă. Esențială pare însă deficiența sau inactivitatea glucuronil-transferazei. Mai pot interveni: acțiunea unor medicamente (excesul de vitamină K, novobiocina), cianoza prelungită, bacteriemiile, diabetul mamei, nivelul crescut de inhibitori ai glucuronil-transferazei (progesteron) în sîngele mamei, obstrucția gastrointestinală, hipotiroidismul, deficiențe enzimatice. Pot produce *encefalopatie bilirubinică* (icter nuclear) dacă nivelul bilirubinei libere serice depășește 18—20 mg%. *O formă particulară* de hiperbilirubinemie a fost semnalată rareori la nou-născuții cu icter prelungit, la care se asociază și creșterea nivelului bilirubinei conjugate (tulburare celulară hepatică printr-o boală primitivă) și care retrocedează spontan în cîteva săptămîni sau luni.

Forme clinice. Inhibitorii conjugării produc 2 tipuri: *sindromul Lucey-Driscoll*, o formă de hiperbilirubinemie neconjugată, intensă, apărînd la toți copiii unei aceleiași mame, care are în sînge (ca și copiii săi) inhibitori ai conjugării bilirubinei și *hiperbilirubinemia unor nou-născuți alimentați la sîn*, severă și prelungită, determinată de prezența în lapte a pregnan-3 (alfa), 20(beta)-diol, inhibitor *in vitro* al activității glucuronil-transferazei (administrarea acestui compus produce icter la sugar; întreruperea administrării se soldează cu decolorarea rapidă).

Deficiențe enzimatice eritrocitare : 6 fosfat-dehidrogenaza, fructokinaza etc.

Obstrucția gastrointestinală (în special, stenoza hipertrofică congenitală a pilorului) poate determina șuntarea sîngelui prin canalul venos și reducerea fluxului în vena portă (posibil, în legătură cu creșterea presiunii abdominale). Poate contribui, de asemenea, reabsorbția din intestin a bilirubinei care nu a fost convertită în urobilinogen.

Hipotiroidismul se poate asocia cu hiperbilirubinemie neconjugată, probabil prin dezvoltarea întîrziată a sistemului de conjugare.

Septicemia poate antrena și o hiperbilirubinemie neconjugată.

Medicamente (sulfamide, în special sulfizoxazol, novobiocină [1], vitamina K sintetică [2]) administrate mamei înainte de naștere sau nou-născutului pot accentua hiperbilirubinemia neconjugată și crește riscul de producere a icterului nuclear, prin competiția medicamentului la locul de legare a bilirubinei pe albumină (crește astfel cantitatea de bilirubină care pătrunde în celulele nervoase).

Terapeutic : fenobarbital, fototerapie — în formele ușoare; exsanguinotransfuzie dacă există riscul icterului nuclear.

Ictere enzimatice hepatice

Sînt ictere nehemolitice, cu hiperbilirubinemie liberă (indirectă) sau mixtă prin anomalii ereditare ale metabolismului bilirubinemiei.

Boala Crigler-Najjar (tip I Arias)[3] se caracterizează prin hiperbilirubinemie liberă (indirectă), teste de hemoliză negative, prezența semnelor neurologice (icter nuclear) și evoluție gravă. *Genetic* este vorba de existența în stare homozigotă a unei gene mutante purtătoare a defectului enzimatic de glucuro-conjugare. Părinții sînt normali. S-a semnalat consanguinitatea; există cazuri în fratrii. La heterozigoți se poate detecta o activitate enzimatică intermediară. Modul de transmitere este autozomal-recesiv.

---

[1] Pare că interferează cu faza excretorie a transportului bilirubinei prin ficat.

[2] În doze mai mari de 1 mg acționează ca agent oxidant, producînd hemoliză; deficiența de G-6-PD crește susceptibilitatea la efectele toxice potențiale ale administrării în exces a vitaminei K.

[3] Icterul persistent cu defect de conjugare; hiperbilirubinemia neconjugată nehemolitică cronică cu deficiență de glucuroniltransferază.

Frecvența este mică, boala fiind considerată rară.

Patogenic, defectul de glucuro-conjugare este consecința activității nule a glucuronil-transferazei sau uridil-difosfoglucuronilazei (UDPG), enzimă legată de microzomii celulei hepatice. În mod normal, glucuronil-transferaza intervine în al 2-lea timp al reacției, în procesul de transferare a acidului glucuronic pe bilirubina liberă, pe care o transformă în bilirubină-diglucuronil (conjugată sau directă).

Clinic, icterul apare din primele zile de viață, cu un interval liber de 2—4 zile. Este cutaneo-mucos, portocaliu-roșiatic, se intensifică progresiv, luînd o nuanță strălucitoare și este persistent. Apetitul este conservat, copilul nu varsă. Ficatul și splina sînt normale, nu există circulație venoasă colaterală abdominală, hemoragii, ascită și edeme. Apariția aproape constantă și precoce a semnelor neurologice (în primele 3 săptămîni de viață) decide diagnosticul. Semnele neurologice sînt consecința icterului nuclear și constau din tulburări de conștiență, tulburări de tonus și mișcări anormale. Sugarul este somnolent, hiperton (membre fixate în extensie, opistotonus). Reflexele osteotendinoase sînt exagerate, reflexele arhaice dispărute, mobilitatea spontană redusă. Se produc mișcări anormale, coreoatetozice și convulsii. Traseul electric cerebral este difuz alterat.

Biochimic, bilirubinemia înregistrează creșteri de 15—30 mg%. Ea rămîne aproape constantă la același individ și, în ciuda incapacității celulei hepatice de a conjuga bilirubina și de a o excreta sub această formă, nu depășește 30 mg%. Bilirubina serică este aproape în exclusivitate (90%) neconjugată (liberă, indirectă, liposolubilă). Urinile nu conțin pigmenți biliari, sînt clare, de culoare galben-aurie. Scaunele sînt normal colorate; stercobilinogenul este redus, în ciuda hiperbilirubinemiei. Nu există semne de hemoliză. Funcțiile hepatice sînt normale (eliminare normală a BSP). Vezica biliară este bine opacificată. Activitatea glucuronil-transferazei, testată în punctatul bioptic hepatic, este nulă. Glucuronil-conjugarea poate fi, de asemenea, testată prin dozarea sanguină sau urinară a derivaților glucurono-conjugați, după prealabila administrare venoasă sau orală a hidrocortizonului, salicilatului de sodiu, mentolului, cloramfenicolului sau tricloretanolului.

Anatomopatologic, parenchimul hepatic este normal.

Tratamentul este aproape inoperant. Expunerea tegumentelor la soare la lumină artificială albastră sau la lumina fluorescentă antrenează diminuarea icterului prin oxidarea bilirubinei indirecte depozitată în piele.

Evoluția este severă, moartea survenind, de cele mai multe ori, în primul sau în primii ani de viață.

Alte ictere persistente cu defect de conjugare: tipul II Arias (tabelul 32), sindromul Gilbert[1], hiperbilirubinemii neconjugate diverse[2] — reprezintă probleme de diagnostic diferențial.

---

[1] Poate fi inclus în această categorie de ictere; diferă însă de boala Crigler-Najjar; concentrația bilirubinei serice nu depășește 6.5 mg/dl, debutul icterului survine mult mai tîrziu (10 ani sau mai tîrziu), se însoțește de simptome ca oboseală, slăbiciune, grețuri, dureri abdominale, dispepsie (constipație sau diaree). Se transmite autozomal-dominant. Se tratează cu fenobarbital.

[2] Hiperbilirubinemia neconjugată cronică în ciroză, cu shunt portocav, hiperbilirubinemia neconjugată „de altitudine" (anoxică), reacția la medicamente, sindromul Israel (hiperbilirubinemia de shunt).

TABELUL 32

Hiperbilirubinemia neconjugată (icterul nehemolitic cronic prin deficit de glucuronil-transferază[1]): forme clinico-biochimice

	Tip I (Crigler-Najjar)	Tip II (Arias II)
Transmitere	Autozomal-recesivă	Autozomal-dominantă
Debut clinic (icter)	De la naștere sau curînd	De la naștere la 10 ani
Activitatea glucuronil-transferazei hepatice	Scăzută	Scăzută
Excreția mentol-glucuronidului	Scăzută	Scăzută
Bilirubina serică (mg/dl)	Mult crescută	Moderat crescută
Urobilinogen urinar	Scăzut	Scăzut
Icterul nuclear	Obișnuit	Absent
Efectele fenobarbitalului asupra: concentrației bilirubinei, activității transferazei, urobilinogenului fecal	 Nule Nule Nule	 Reducere marcată Creștere Creștere
Evoluție	Moarte la vîrsta de sugar	Supraviețuire la adult

Icterele hemolitice

Eritroblastoza fetală

(icterul grav al nou-născutului)

Este vorba de fetopatii izoimune. Conflictul imun mamă-făt este consecința incompatibilității dintre un antigen purtat de eritrocitele fătului și anticorpii elaborați de mamă și transferați transplacentar. Există două forme de izoimunizare: Rh și ABO, prima fiind mai frecventă și mai gravă. În caz de incompatibilitate feto-maternă în sistemul Rh, eritrocitele fătului Rh (+) trec, în anumite condiții, bariera placentară și ajung în sîngele mamei Rh(—) unde determină producerea de anticorpi anti-Rh. Acești anticorpi sînt transferați fătului și declanșează o reacție antigen-anticorp soldată cu hemoliză, icter, aglutinări, tromboze, edeme etc. Potența antigenică a eritrocitelor fătului se manifestă din a 56-a zi a vieții embrionare pentru sistemul Rh și a 45-a zi pentru sistemul ABO. Deși transmiterea ereditară a factorului Rh se face autozomal-dominant, accidentele de izoimunizare nu au o frecvență proporțională cu numărul femeilor Rh(—), frecvența bolii fiind de 1 la 200 de nașteri. De această discordanță sînt „responsabili“ numeroși factori: sensibilizarea diferențiată a gravidelor Rh(—); potența antigenică diferită a eritrocitelor feților (Rh+); influența compatibilității și incompatibilității între mamă și făt, în ceea ce privește sistemul antigenic ABO; permeabilitatea (eficiența) placentară diferită (ar depinde de numărul sarcinilor anterioare); greutatea moleculară a anticorpilor (aglutininele complete cu greutatea moleculară 500 000 trec mai greu decît conglutininele incomplete cu greutatea moleculară 170 000) sau categoria de imunoglobuline a anticorpilor materni; titrul anticorpilor materni; efectul anticorpilor asupra eritrocitelor fătului; sensibilizări anterioare ale mamei prin transfuzii de sînge Rh(+) sau sarcini repetate cu feți Rh(+).

Forma cea mai frecventă de fetopatie prin incompatibilitate sanguină este **icterul grav al nou-născutului** (boala *Pfannenstiel*) datorat unei incompatibilități Rh (boala hemolitică prin incompatibilitate ABO este mai rară).

Se caracterizează *clinic* și *hematologic* prin *triada* simptomatică icter grav, anemie și eritroblastoză. *Icterul* apare imediat după naștere sau după cîteva ore (mai rar după 1—2 zile). Este un icter intens sau cu intensificare rapidă. Se însoţeşte de hepatosplenomegalie şi hemoragii cutaneomucoase (purpură, echimoze, hemoragii digestive), de apariţia cărora este responsabilă atît hipoprotrombinemia severă (indice de protrombină scăzut pînă la 3—7%) prin insuficienţă hepatică, cît şi scăderea rezistenţei capilare. Observarea unui icter mai puţin intens nu atestă obligatoriu o evoluţie bună. Este posibil ca o hemoliză accentuată să se însoţească iniţial de un icter uşor, care se va intensifica abia după cîteva zile. Anemia este manifestă din a 4-a a 5-a zi de viaţă (la naştere numărul eritrocitelor este normal: 5—6 milioane/mm^3). Evoluează cu o anemie severă (pînă la 1 milion/mm^3). Din cauza hemoconcentraţiei, anemia poate fi apreciată în mod fals ca mai puţin severă. *Eritroblastoza* este, de obicei, mare, ajungînd la cifra de 50 000—200 000/mm^3. În cazuri grave se observă edeme (forma clinică dominată de insuficienţă cardiacă şi retenţie hidrosalină este anasarca fetoplacentară; este foarte severă, soldîndu-se de obicei cu naşterea unui făt mort). *Starea generală* se alterează rapid: somnolenţă pînă la comă, convulsii sau hipertonie musculară generalizată. *Hemoglobina* este scăzută. Sideremia este crescută (hemoliză). *Bilirubinemia*, atît conjugată (mai puţin) cît şi liberă (în special) este mult crescută (peste 18—20 mg%, se produce icterul nuclear).

---

[1] Sindromul Crigler-Najjar

Diagnosticul pozitiv se face prin mai multe metode, inegale ca valoare şi posibilităţi de efectuare:

1. Determinarea spectrofotometrică a *pigmenţilor biliari în lichidul amniotic* obţinut prin amniocenteză.

2. Biopsia placentară cu acul (edem al vilozităţilor).

3. Determinarea *factorului Rh* la toate gravidele.

4. Titrarea *anticorpilor Rh* în timpul gestaţiei la toate mamele Rh(—); se face la începutul sarcinii şi în săptămîna a 35-a pînă la a 36-a. Dacă mama a mai născut feţi morţi, titrul de 1/64 reprezintă un pericol (în 90% din cazuri şi acest copil va prezenta incompatibilitate). Dacă în antecedente se găsesc două naşteri cu eritroblastoză, proporţia devine de 100%. În caz de anasarcă fetoplacentară în antecedente, după săptămîna a 40-a, numai 1 : 10 din feţi sînt încă vii. Creşterea titrului către ultimele luni ale sarcinii la cifra de 1 024 reprezintă un prognostic rău.

5. Scăderea *hemoglobinei în sîngele cordonului* (sub 13,5 g% indică hemoliza).

6. Constatarea semnelor *clinice* de boală apărute la naştere sau curînd după naştere: icter, anemie, hepatosplenomegalie.

7. *Hiperbilirubinemia* peste 3 mg% în sîngele cordonului şi creşterea acestei cifre încă din primele ore după naştere.

8. *Testul Coombs direct* pozitiv, are mare valoare pentru diagnostic. La naştere, singura cauză posibilă de test Coombs direct pozitiv, este incompatibilitatea sanguină. În incompatibilitatea Rh este constant pozitiv, în incompatibilitatea ABO, numai în proporţie de 10%. În acest mod, negativitatea testului Coombs infirmă incompatibilitatea Rh, dar nu şi pe cea de grup ABO. Testul se va efectua chiar de la naştere, din cordonul ombilical, la toţi nou-născuţii din mame Rh(—).

9. *Eritroblastoza* nu are valoare absolută pentru diagnostic, căci reacţia eritroblastică poate apărea şi în alte circumstanţe (după hemoragii, la postmaturi, la nou-născuţii din mame diabetice).

10. *Determinarea grupului sanguin* şi a *factorului Rh la copil* (la mamă se cunosc din timpul gravidităţii).

Diagnosticul diferenţial se face cu *incompatibilitatea de grup ABO* (testul Coombs poate fi negativ), precum şi cu *alte forme de icter neonatal* (fiziologic, viral, toxoplasmatic, citomegalic, malformativ etc.). Testele GPT sau GOT dau în icterele prin incompatibilitate cifre crescute la 100 EW (Wroblewscki). De asemenea, se vor lua în discuţie icterele prelungite ale copiilor cu *imaturitate severă a funcţiei de glucurono- conjugare* (în traumatisme obstetricale, hemoragii cerebrale, atelectazii, pneumonii de aspiraţie etc.) şi *icterele constituţionale de* *tip Crigler-Najjar.* În formele anticterice (anemia prin incompatibilitate sanguină) se iau în discuţie *anemiile posthemoragice* din cursul melenelor neonatale, a dezlipirii precoce a placentei sau placentei *praevia.* În acestea din urmă există riscul „hemoragiei" placentare oculte, diagnosticată prin prezenţa Hb fetale în sîngele matern.

Tratamentul.[1] a) *Precauţii la naştere:* s-a preconizat operaţia cezariană între săptămîna a 37-a — a 38-a de gestaţie (la termen) sau provocarea precoce a travaliului în a 32-a — a 34-a săptămînă de gestaţie la mame Rh (—) cu antecedente de izoimunizare (feţi morţi, eritroblastoze) sau cu titrul anticorpilor Rh în creştere în această perioadă a gestaţiei. Cum este însă posibil să se nască copii sănătoşi şi din mame cu titrul anti-Rh crescut, este preferabil o naştere fiziologică fără anestezie. Amniocenteza şi dozarea spectrofotometrică a pigmenţilor biliari în lichidul amniotic au permis formularea unei mai judicioase indicaţii a provocării travaliului înainte de termen şi s-au soldat cu scăderea mortalităţii perinatale prin izoimunizare Rh, de la 25 la 10—15%.

b) *Fototerapia* constă din expunerea la lumină fluorescentă cu intensitate ridicată, în spectrul vizibil. Se produce în ţesuturile periferice fotooxidarea moleculelor de bilirubină. Excreţia biliară a bilirubinei este crescută. Scăderea bilirubinei serice prin expunerea copilului la lumină variază în raport invers cu rata şi gradul hemolizei şi în raport direct cu deficienţa şi inhibiţia, adesea impredictibile, ale activităţii glucuronil-transferazei. La prematurul fără hemoliză semnificativă scăderea bilirubinei serice înregistrează 1—2 mg/dl după 8—12 ore de expunere, vîrful nivelului atins putînd fi redus cu 3—6 mg/dl. Doza de radiaţie va fi calculată în raport cu suprafaţa corporală[2]. Fototerapia se aplică continuu, copilul fiind neacoperit şi întors frecvent în diferite poziţii. Tratamentul se sistează atunci cînd concentraţia bilirubinei serice a atins 10—12 mg/dl, nivel considerat inofensiv[3]. Ochii vor fi protejaţi printr-o bandă. Va fi supravegheată temperatura nou-născutului. Complicaţiile includ: *rash* cutanat, supraîncălzire sau răcire, scaune nelegate şi sindromul „copil de bronz" (culoarea cafenie-cenuşie a pielii)[4]. Se apreciază, în general, că fototerapia cu lumină fluorescentă a redus necesitatea practicării exsanguinotransfuziei la nou-născuţii cu greutate mică şi la nou-născuţii cu boală hemolitică uşoară şi a redus necesitatea repetării exsanguinotransfuziei la nou-născuţii cu boală hemolitică severă, fără să poată substitui această metodă.

c) Tratamentul cu *fenobarbital* este mai puţin eficient decît fototerapia în scăderea bilirubinei serice. Acţionează prin activarea glucurono-conjugării şi mărirea excreţiei bilirubinei. Dacă se administrează mamei înainte de expulsie o doză de fenobarbital de 100 mg/zi sau copilului în prima zi de viaţă doza de 5 mg/kgcorp/zi, poate fi limitată producerea şi intensitatea icterului fiziologic.

---

[1] Fără legătură cu etiologia, obiectivul comun al terapiei oricărei forme de icter neonatal este prevenirea creşterii concentraţiei bilirubinei neconjugate în sîngele nou-născutului peste nivelul neurotoxicităţii (prevenirea icterului nuclear). Al doilea obiectiv este influenţarea factorilor care măresc riscul producerii leziunilor neurologice: anoxia perinatală, detresa respiratorie, acidoza metabolică (*p*H ⩽ 7.25), hipotermia (< 35°C), hipoproteinemia (⩽ 5 g/dl, cu hipoalbuminemie), hiperosmolaritatea, hipoglicemia, creşterea concentraţiei acizilor graşi neesterificaţi, infecţia, prematuritatea şi greutatea mică la naştere (< 1 500 g).

[2] Pielea mai intens pigmentată nu reduce eficacitatea fototerapiei.

[3] Vor fi monitorizate bilirubinemia şi hematocritul, la 4—8 ore la nou-născuţii cu boală hemolitică sau cu nivel al bilirubinei apropiat de punctul critic al toxicităţii şi la 12—24 ore în cazuri uşoare. Monitorizarea va fi continuată cel puţin 24 de ore după încetarea fototerapiei.

[4] Aproape toţi aceşti copii au avut bilirubinemie mixtă şi adesea obstrucţie biliară.

Efectele fenobarbitalului asupra metabolismului bilirubinei nu apar decît după mai multe zile de administrare. Excreția medicamentului este variabilă în prima săptămînă de viață, antrenînd variații impredictibile, individuale, ale efectelor hipnotice ale dozei standard. În plus, este posibil ca fenobarbitalul să afecteze metabolismul steroizilor și al unor medicamente.

d) *Transfuzia fetală intrauterină* este indicată în formele grave, diagnosticate prenatal, dar rezultatele sînt incerte (ea însăși provoacă o mortalitate de 5%); unii autori admit că s-a realizat o scădere a mortalității în formele grave de la 90 la 30—50%. Acest tratament prenatal este justificat de necesitatea corectării precoce a anemiei (principala cauză de moarte).

e) *Exsanguinotransfuzia postnatală.* Cel mai eficient tratament al hiperbilirubinemiei, în vederea scăderii nivelului bilirubinei sub 20 mg/dl rămîne *exsanguinotransfuzia.* Nivelul critic al neurotoxicității bilirubinei și al iminenței producerii icterului nuclear este de 18—20 mg/dl. Totuși, un nou-născut la termen poate tolera o concentrație a bilirubinei serice mult peste 20 mg/dl fără să apară semne neurologice evidente în timp ce un prematur poate manifesta icter nuclear la un nivel mai scăzut al bilirubinei serice. Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh beneficiază de exsanguinotransfuzie. Decizia va fi luată în relație cu riscul anemiei severe (Hb în sîngele cordonului < 12 g/ dl și reticulocitoză peste 15%) și al hiperbilirubinemiei (bilirubina în sîngele cordonului > 5 mg/dl). Sîngele transfuzat[1] va fi cît mai proaspăt posibil și va fi făcut incoagulabil cu heparină, acid-citrat-dextroză sau citrat-fosfat-dextroză. Se preferă un donator 0(I) Rh negativ sau izogrup cu copilul și Rh negativ. Va fi stabilită compatibilitatea completă, inclusiv prin testul Coombs indirect, sîngele va fi încălzit și menținut între limitele de temperatură 22—37°C în tot timpul exsanguinotransfuziei. Pentru a evita sedimentarea, flaconul va fi agitat blînd de repetate ori. Altfel, la sfîrșitul exsanguinotransfuziei, copilul va primi un supernatant foarte sărac în eritrocite și va rămîne anemic. Dacă presiunea venoasă centrală este crescută (probabil prin vasoconstricție sistemică și pulmonară) se va injecta i.v. bicarbonat de sodiu soluție 0,5 molară, 2—3 mEq/kgcorp. Conținutul stomacului va fi evacuat cu sonda înainte de transfuzie, pentru a preveni aspirarea conținutului său în căile respiratorii. Calea cea mai folosită este vena ombilicală canulată cu un cateter, pe o distanță nu mai mare de 7 cm la nou-născutul la termen. Se fac alternativ aspirări de sînge de la copil și perfuzări cu sînge din flacon în cantități de cîte 20 ml[2]. Dacă presiunea venoasă centrală este inițial mare, prima extragere de 10—20 ml sînge nu va fi înlocuită. Cantitatea totală de sînge folosită este de 2 ori mai mare decît volumul total al sîngelui nou-născutului (2×85 ml/kgcorp). Exsanguinotransfuzia durează 45—60 de minute. După fiecare 100 ml sînge transfuzat se recomandă injectarea a 0,5—2 ml calciu gluconic 10% pentru a evita scăderea calciului seric ionizat. Dacă s-a folosit sînge heparinat se recomandă injectarea la sfîrșitul fiecărui dl transfuzat a 0,45 ml sulfat de protamină 1%. Transfuzia de albumină umană desodată, soluție 25% sau 5%, în doză de 0,5—1 g/kgcorp mărește eficiența îndepărtării bilirubinei serice cu 25—40%[3]. Întrucît sîngele citratat are un *p*H de 6—7 se recomandă —

---

[1] Sîngele total este preferat masei eritrocitare, cu excepția cazurilor cu presiune venoasă centrală crescută și insuficiență cardiacă iminentă.

[2] La prematur se recomandă cantități mai mici.

[3] În acest scop, se poate înlocui o cantitate de 50 ml plasmă supernatantă din flaconul de sînge cu aceeași cantitate de soluție de albumină umană. Se contraindică folosirea albuminei atunci cînd presiunea venoasă centrală este crescută, există anemie severă, insuficiență cardiacă congestivă sau instabilitate cardiovasculară.

Efectele fenobarbitalului asupra metabolismului bilirubinei nu apar decît după mai multe zile de administrare. Excreţia medicamentului este variabilă în prima săptămînă de viaţă, antrenînd variaţii impredictibile, individuale, ale efectelor hipnotice ale dozei standard. În plus, este posibil ca fenobarbitalul să afecteze metabolismul steroizilor şi al unor medicamente.

d) *Transfuzia fetală intrauterină* este indicată în formele grave, diagnosticate prenatal, dar rezultatele sînt incerte (ea însăşi provoacă o mortalitate de 5%); unii autori admit că s-a realizat o scădere a mortalităţii în formele grave de la 90 la 30—50%. Acest tratament prenatal este justificat de necesitatea corectării precoce a anemiei (principala cauză de moarte).

e) *Exsanguinotransfuzia postnatală.* Cel mai eficient tratament al hiperbilirubinemiei, în vederea scăderii nivelului bilirubinei sub 20 mg/dl rămîne *exsanguinotransfuzia.* Nivelul critic al neurotoxicităţii bilirubinei şi al iminenţei producerii icterului nuclear este de 18—20 mg/dl. Totuşi, un nou-născut la termen poate tolera o concentraţie a bilirubinei serice mult peste 20 mg/dl fără să apară semne neurologice evidente în timp ce un prematur poate manifesta icter nuclear la un nivel mai scăzut al bilirubinei serice. Boala hemolitică prin incompatibilitate Rh beneficiază de exsanguinotransfuzie. Decizia va fi luată în relaţie cu riscul anemiei severe (Hb în sîngele cordonului < 12 g/ dl şi reticulocitoză peste 15%) şi al hiperbilirubinemiei (bilirubina în sîngele cordonului > 5 mg/dl). Sîngele transfuzat[1] va fi cît mai proaspăt posibil şi va fi făcut incoagulabil cu heparină, acid-citrat-dextroză sau citrat-fosfat-dextroză. Se preferă un donator 0(I) Rh negativ sau izogrup cu copilul şi Rh negativ. Va fi stabilită compatibilitatea completă, inclusiv prin testul Coombs indirect, sîngele va fi încălzit şi menţinut între limitele de temperatură 22—37°C în tot timpul exsanguinotransfuziei. Pentru a evita sedimentarea, flaconul va fi agitat blînd de repetate ori. Altfel, la sfîrşitul exsanguinotransfuziei, copilul va primi un supernatant foarte sărac în eritrocite şi va rămîne anemic. Dacă presiunea venoasă centrală este crescută (probabil prin vasoconstricţie sistemică şi pulmonară) se va injecta i.v. bicarbonat de sodiu soluţie 0,5 molară, 2—3 mEq/kgcorp. Conţinutul stomacului va fi evacuat cu sonda înainte de transfuzie, pentru a preveni aspirarea conţinutului său în căile respiratorii. Calea cea mai folosită este vena ombilicală canulată cu un cateter, pe o distanţă nu mai mare de 7 cm la nou-născutul la termen. Se fac alternativ aspirări de sînge de la copil şi perfuzări cu sînge din flacon în cantităţi de cîte 20 ml[2]. Dacă presiunea venoasă centrală este iniţial mare, prima extragere de 10—20 ml sînge nu va fi înlocuită. Cantitatea totală de sînge folosită este de 2 ori mai mare decît volumul total al sîngelui nou-născutului (2×85 ml/kgcorp). Exsanguinotransfuzia durează 45—60 de minute. După fiecare 100 ml sînge transfuzat se recomandă injectarea a 0,5—2 ml calciu gluconic 10% pentru a evita scăderea calciului seric ionizat. Dacă s-a folosit sînge heparinat se recomandă injectarea la sfîrşitul fiecărui dl transfuzat a 0,45 ml sulfat de protamină 1%. Transfuzia de albumină umană desodată, soluţie 25% sau 5%, în doză de 0,5—1 g/kgcorp măreşte eficienţa îndepărtării bilirubinei serice cu 25—40%[3]. Întrucît sîngele citratat are un *p*H de 6—7 se recomandă —

---

[1] Sîngele total este preferat masei eritrocitare, cu excepţia cazurilor cu presiune venoasă centrală crescută şi insuficienţă cardiacă iminentă.

[2] La prematur se recomandă cantităţi mai mici.

[3] În acest scop, se poate înlocui o cantitate de 50 ml plasmă supernatantă din flaconul de sînge cu aceeaşi cantitate de soluţie de albumină umană. Se contraindică folosirea albuminei atunci cînd presiunea venoasă centrală este crescută, există anemie severă, insuficienţă cardiacă congestivă sau instabilitate cardiovasculară.

mai ales dacă concomitent există acidoză, hipoxie prin detresă respiratorie, septicemie, hipotermie sau şoc — administrarea de bicarbonat de sodiu sau THAM pînă la redresarea *p*H-ului (7,3—7,4)[1]. O presiune venoasă ombilicală mai mare de 10 cm apă (obişnuită la copiii cu boală hemolitică severă, hidrops fetal sau după transfuzii intrauterine) este semn de insuficienţă cardiacă hipervolemică şi necesită extragerea iniţială a 40—50 ml sînge pentru reducerea presiunii venoase la 5—7 cm apă (nivel normal). Digitalizarea nu este eficientă. Hipoglicemia poate fi prezentă atît înainte de exsanguinotransfuzie cît şi la 1—3 ore după aceea. Antibioticele nu vor fi administrate de rutină iar medicamentele ce se leagă de albumină competitiv cu bilirubina (sulfonamidele, de exemplu) sînt contraindicate. Dacă bilirubina creşte sau rămîne crescută peste 20 mg/dl, este indicată repetarea exsanguinotransfuziei, dar se consideră că la bolnavii cu forme uşoare şi moderate, fototerapia a redus numărul de cazuri în care este necesară repetarea exsanguinotransfuziei. Dacă intervenţia este efectuată de o echipă instruită şi experimentată, riscul morţii provocate de tehnica exsanguinotransfuziei se situează sub 1%. După exsanguinotransfuzie copilul va fi observat atent timp de 6—8 săptămîni fiind posibilă apariţia mai mult sau mai puţin tardivă a trei complicaţii: anemie potenţial letală (poate fi indicat tratamentul cu fier şi/sau alte transfuzii de sînge); sindromul „bilei groase“ (icter persistent cu hiperbilirubinemie mixtă şi vindecare spontană în cîteva săptămîni sau luni); tromboza venei porte (prin cateterizare prelungită, traumatizare sau infecţie a venei ombilicale).

f) *Transfuziile* simple dau rezultate satisfăcătoare numai în formele uşoare.

g) *Prevenirea imunologică a sensibilizării mamei* este cea mai de perspectivă metodă a scăderii morbidităţii şi mortalităţii prin boală hemolitică de izosensibilizare. Metoda se bazează pe blocarea imunizării active prin aport pasiv de anticorpi şi a realizat o reducere a riscului sensibilizării iniţiale a mamelor Rh-negative de la 10—20% la mai puţin de 1%. Se injectează i.m. 30—150 µg (1—5 ml)[2] gammaglobulină umană anti-D în primele 36—72 ore după expulsie sau avort, mamelor Rh-negative care au născut un copil Rh-pozitiv şi care nu au anticorpi anti-D. Dacă transferul feto-matern este mare (peste 10 ml sînge, apreciere făcută prin numărarea eritrocitelor fetale prezente în sîngele mamei) doza de imunoglobulină anti-D va fi proporţional mai mare.

Boala hemolitică prin incompatibilitate în sistemul A şi B

Cel mai frecvent mama are grupul sanguin 0 (I) şi copilul A (II); este o boală hemolitică izoimună A—O. Boala beneficiază de fototerapie fără exsanguinotransfuzie cînd hemoliza este uşoară. În cazuri severe se face exsanguinotransfuzie.

Encefalopatia bilirubinică

Encefalopatia bilirubinică sau icterul nuclear *(Kernicterus Schmorl)* este consecinţa imediată şi/ sau tardivă (sechelară) a depunerii bilirubinei libere, neconjugată (liposolubile) în nucleii cenuşii centrali, precum şi în alte zone cerebrale. Survine *în orice icter cu hiperbilirubinemie neconjugată* (izoimunizări, ictere enzimatice, ictere hemolitice diverse , cu debut precoce) în care bilirubina serică depăşeşte pragul, de 18—20 mg% şi se menţine astfel minimum 24 de ore. Susceptibilitatea celulelor nervoase la efectele toxice ale bilirubinei poate fi influenţată de numeroşi factori. Sulfizoxazolul măreşte susceptibilitatea (icterul nuclear apare la o concentraţie serică de 12—15 mg% bilirubină). În acelaşi sens acţionează şi alte sulfamide, salicilaţii, antibioticele, heparina, acizii graşi (probabil prin desfacerea bilirubinei de serum-albumina de transport). În hipoproteinemie, icterul nuclear apare la niveluri mai scăzute de hiperbilirubinemie (cantitatea de albumină necesară legării bilirubinei este redusă). În hiperproteinemie susceptibilitatea este, dimpotrivă, mai mică. Anoxia, *p*H-ul scăzut şi hipoglicemia măresc susceptibilitatea la producerea icterului nuclear, prin creşterea permeabilităţii celulare pentru bilirubină şi/sau prin agravarea efectelor toxice. După 3—4 zile de evoluţie apar simptome neurologice grave.

---

[1] Dacă se foloseşte sînge proaspăt, heparinizat sau sînge cu citrat-fosfat-dextroză nu este necesară medicaţia alcalină.

[2] Această cantitate este suficientă pentru a elimina din circulaţia maternă aproximativ 10 ml din celulele fetale potenţial antigenice.

Icterul nuclear se manifestă *clinic* printr-un sindrom neurologic extrapiramidal, palidal sau striat, caracterizat prin spasticitatea membrelor şi muşchilor cefii. Iniţial, există o deteriorare a reflexului Moro şi a reflexelor tendinoase profunde. Nou-născutul este adinamic, somnolent, refuză alimentaţia, are tulburări de deglutiţie şi vărsături. Opistotonusul sau rigiditatea generalizată, ţipătul caracteristic (strident), convulsiile, dispneea, cianoza şi, în cazurile cu sfîrşit letal, paralizia respiratorie centrală, terminală (către a 6-a zi de evoluţie) completează tabloul. Poziţia globilor oculari „în apus de soare“ a fost descrisă de Willi ca semn precoce (apare în ziua a 3-a şi persistă pînă în luna a 6-a, în formele în care bolnavii supravieţuiesc) şi s-ar datora acţiunii centrilor extrapiramidali alteraţi asupra reflexelor statice şi de poziţie ale globilor oculari. Există, în plus, nistagmus. Fontanela anterioară bombează. În lichidul cefalorahidian, care este de culoare galbenă, se găseşte bilirubină liberă (indirectă).

Patogenia producerii icterului nuclear este complexă. Hiperbilirubinemia este factorul principal. Bilirubina serică liberă (indirectă), liposolubilă, în cantitate de peste 18—20 mg% se depune în substanţa cerebrală bogată în lipoide. Insuficienţa hepatică agravează situaţia atît prin incapacitatea ficatului de a face glucurono-conjugarea şi de a transforma bilirubina indirectă în bilirubină directă care să se excrete, cît şi prin creşterea amoniacului (celula hepatică nu-l mai poate reduce). Respiraţia celulară este afectată şi pune celulele nervoase în stare de anoxie. Modificarea permeabilităţii membranelor celulare, a membranelor capilare şi a barierei hematoencefalice reprezintă o condiţie importantă şi o cauză a producerii icterului nuclear. La aceşti trei factori se adaugă modificările *p*H-ului sanguin şi ale proteinemiei. La *p*H 7,4 toată bilirubina este legată de albumină în proporţie de o moleculă albumină pentru două molecule de bilirubină. La prematuri, hipoproteinemia favorizează producerea icterului nuclear, care poate apărea — aşa cum am mai arătat — chiar la o bilirubinemie nu prea crescută.

Evoluţia icterului nuclear este foarte gravă (aproximativ după 6 zile se produce moartea). În caz de vindecare rămîn *sechele* neurologice severe: coreoatetoză, atetoză, atetoză dublă, diplegie atonă Foerster, disartrie, rigiditate musculară, convulsii. Există şi posibilitatea ca simptomele neurologice să treacă neobservate, icterul să se vindece prin exsanguinotransfuzie, dar după 2—3 luni de la vindecare să apară simptome neurologice cronice de tip diplegie spastică, encefalopatie cu tulburări neuropsihice etc.

Profilaxia şi *tratamentul* constau din expunerea prematurilor la lumină albastră sau fluorescentă în primele 6 zile de viaţă, evitarea sulfizoxazolului, novobiocinei şi excesului de vit. K (atenţie deosebită la populaţiile cu deficit de G-6-PD), tratamentul precoce al bolii hemolitice (exsanguinotransfuzie) şi menţinerea nivelului bilirubinei serice sub 20 mg%. Fototerapia are efecte favorabile. De asemenea, se recomandă fenobarbitalul, care induce activitatea glucuronil-transferazei şi acţionează concomitent asupra reticulului hepatic, ameliorînd excreţia bilirubinei.

Sindromul hepatitei neonatale

(hepatita cu celule gigante)

Este vorba de un *sindrom* hepatic care debutează în primele săptămîni de viață, are o *etiologie* variată și cîteva *particularități* care îl deosebesc de hepatitele altor vîrste (mare *tendință la cronicizare*, evoluție progresivă către *ciroză* postnecrotică, *insuficiență hepatică*, *leziuni histologice*, caracteristice: celule gigante multinucleate, răspîndite extensiv și cuprinzînd întreg parenchimul, alături de transformări sincițiale) (vezi tabelul 33).

TABELUL 33

Etiologia hepatitelor neonatale

1. *Infecții virotice:* hepatita serică, boala incluziilor citomegalice, hepatita herpetică, rubeola, Coxsackie.
2. *Infecții bacteriene:* septicemii, pneumonie, pielonefrite, listerioză, sifilis.
3. *Protozoare:* toxoplasmoza.
4. *Hemoliză:* izoimunizare Rh, alte boli hemolitice.
5. *Galactozemie.*

Clinic icterul debutează tardiv (a 2-a, a 3-a săptămînă de viață), este persistent. Scaunele sînt inițial normal colorate dar se decolorează după cîteva săptămîni, sugerînd întreruperea excretării bilirubinei hepatice în intestin (aproximativ 1/3 din asemenea cazuri sînt produse de hepatită și 2/3 de atrezia căilor biliare extrahepatice).

În *sînge* există bilirubină conjugată în cantitate mare (bilirubina totală este, inițial, în cantitate mare, de peste 10 mg%, și are apoi tendință la scădere). Urobilinogenul este prezent în *urină* și *scaune*. Corelația între procesul hepatic și testele de *labilitate serică* (floculare, turbiditate) și activitate enzimatică (transaminaze) este imperfectă. Hepatita neonatală duce rapid la *obstrucția completă*, îngreunînd diferențierea de icterul obstructiv, dar tot atît de repede poate permite trecerea bilei în intestin. Utile pentru precizarea diagnosticului sînt în această situație proba cu *roșu-bengal*, *colangiografia* (fig. 11), *puncția-biopsie hepatică* și *explorarea chirurgicală*. Dacă fragmentul extras din biopuncția hepatică evidențiază transformarea gigantă a celulelor hepatice cu fibroză portală minoră și o mică proliferare a căilor biliare, explorarea chirurgicală și colangiografia se amînă 3—4 săptămîni. Modificările histologice (alterarea relativ discretă a celulelor hepatice, fibroză portală evidentă, proliferarea căilor biliare) sugerează atrezia biliară și fac necesară practicarea colangiografiei.

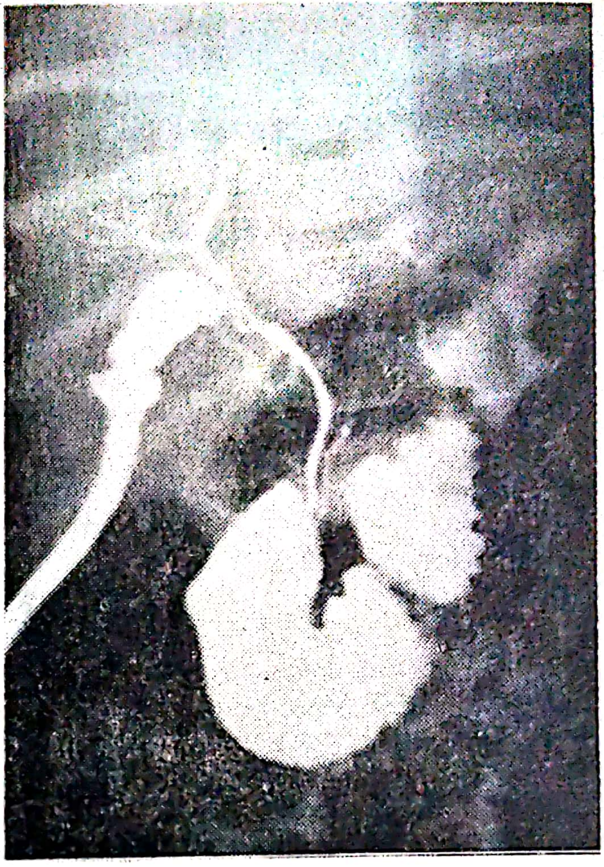


Fig. 11. Colangiografie intraoperatorie efectuată pe sondă intracolecistică: coledoc permeabil; opacifierea căilor biliare intrahepatice, a canalului Wirsung și a duodenului.

Terapeutic se începe cu o medicație simptomatică de expectativă. Dacă după cîteva săptămîni nu se observă nici o tendință de ameliorare, se administrează prednison 2 mg/kgcorp/zi, timp de 2—4 săptămîni, după care se reduce progresiv doza la 1,5—1 și 0,5 mg/kgcorp/zi și se continuă astfel 2—3 luni. Dacă se obţin efecte bune (diminuarea icterului, scăderea bilirubinei serice şi a transaminazelor, ameliorarea apetitului) se face un tratament de întreţinere, folosind cea mai mică doză care împiedică exacerbarea icterului. Efectele bune s-ar baza numai pe acţiunea antiinflamatorie, cu reducerea procesului obstructiv şi ameliorarea excreţiei bilirubinei. Dacă după 2—4 săptămîni de tratament cu doza de atac şi 2—3 luni cu doze reduse nu se obţine diminuarea icterului se poate considera că boala nu beneficiază de terapia cortizonică.

Evoluţia este variabilă. Chiar în formele severe în care transformarea gigantă interesează tot parenchimul există posibilitatea restituţiei. Nu sînt cunoscuţi factorii care „decid“ evoluţia spre vindecare, cronicizare sau ciroză postnecrotică. În cazurile de vindecare (după 4—6 săptămîni), aspectul histologic este normal, dar persistă o tulburare biochimică exprimată prin modificarea eliminării BSP.

Prognostic, aproximativ 1/3 se vindecă (vindecarea este invers proporţională cu durata bolii), restul evoluează către ciroză postnecrotică sau mor.

Icterele obstructive

Rezultă din maldezvoltarea *congenitală* a canalelor biliare (cordoanele biliare embrionare nu se recanalizează, ducînd la atrezie biliară totală sau parţială a arborelui extrahepatic). Alteori leziunea este *dobîndită* (în hepatita neonatală).

Examenul clinic şi de laborator: icterul şi hepatomegalia dură sînt mult timp singurele semne. Hiperbilirubinemia este predominant conjugată şi înscrie o curbă inversă hepatitei: în jur de 10 mg% în primele 6—8 săptămîni, apoi creşte progresiv, icterul cutaneo-mucos luînd o nuanţă verzuie. Scaunele sînt decolorate. Prezenţa unei mici cantităţi de pigmenţi biliari proveniţi din secreţia intestinală poate minimaliza sau face să dispară acest semn. Urina este neagră („ceai tare“), conţinînd o mare cantitate de bilirubină conjugată şi săruri biliare. Urobilinogenul urinar (ca şi stercobilinogenul fecal) este absent, dar prezenţa unor mici cantităţi provenite din bilirubina care a reuşit să pătrundă în intestin sau din celulele intestinale secretorii face ca scaunele să nu fie constant decolorate. Transaminazele sînt crescute (nu depăşesc în majoritatea cazurilor 400 u.). Leucinaminopeptidaza serică, de asemenea crescută, nu depăşeşte 250 u. Fosfataza alcalină este moderat crescută, colesterolemia este crescută. Protrombinemia, iniţial normală, scade ulterior, atestînd insuficienţa hepatică şi necesitînd administrarea vitaminei K. Există anemie moderată. În ceea ce priveşte starea generală, iniţial starea bună contrastează cu intensitatea icterului. În al doilea semestru, creşterea stagnează pentru ca la sfîrşitul primului an sugarul să devină caşectic. Varicele esofagiene, ciroza biliară şi ascita pot apărea de la vîrsta de 3 luni. În *evoluţie*, se dezvoltă sindromul de hipertensiune portală şi insuficienţa hepatoportală cu edeme hipoproteice, sîngerări prin hipoprotrombinemie, hiperamoniemie.

Anatomopatologic, ficatul este mare şi ferm, intens impregnat cu bilă. Histopatologic, arhitectura este uşor deformată. Există fibroză extensivă, portală (semn important) şi proliferarea canalelor biliare (aceste modificări sînt evidente la biopuncţia din prima lună de viaţă). Fibroza progresează, apărînd ciroza şi consecinţele hipertensiunii portale (splenomegalie, varice esofagiene etc.). În cazuri prelungite, tulburarea absorbţiei calciului antrenează osteomalacia.

Diagnosticul diferenţial se face în primul rînd cu hepatita neonatală, eritroblastoza fetală (poate produce un icter obstructiv prelungit, accentuat de exsanguinotransfuzie: „sindromul bilei groase“), galactozemie, tirozinoză, intoleranţă la fructoză, tumori hepatice, reticuloendotelioze.

Atitudinea terapeutică va fi diferenţiată. Dacă colangiografia arată că o porţiune a canalului hepatic este permeabilă, se indică intervenţia chirurgicală corectivă.

Corecţia chirurgicală depinde de aspectul canalelor extrahepatice, circumstanţele favorabile variind între 4 şi 50% din cazuri, dar succesele nedepăşind 10%. Transplantul hepatic se anunţă ca metoda optimă a viitorului. Tratamentul simptomatic include vit. K 5 mg/zi pentru corectarea hipoprotrombinemiei, vitamina D hidrosolubilă 1 000 u/zi pentru prevenirea rahitismului, antihistaminice şi băi de amidon pentru combaterea ihtiozei. Diureticele se administrează în scop depletiv.

Prognostic: dacă s-a realizat o corecţie chirurgicală adecvată, tulburările (inclusiv ciroza biliară) regresează în 3—4 luni. Rezultatele sînt inferioare dacă intervenţia s-a făcut tardiv. Inoperabilii pot supravieţui pînă în al 2-lea an de viaţă.

O *formă particulară* de icter neonatal obstructiv este *atrezia căilor biliare intrahepatice*, asociată uneori cu cea extrahepatică. Această formă prezintă, în plus, hiperlipidemie şi, uneori, xantomatoză cutanată. Tratamentul este numai simptomatic, iar prognosticul, nefavorabil.

Hiperbilirubinemii conjugate neinfecţioase

Hiperbilirubinemia tranzitorie neonatală poate surveni în faza de vindecare a bolii hemolitice prin incompatibilitate Rh cînd nivelul bilirubinei serice neconjugate a scăzut. Această creştere a bilirubinei serice conjugate corespunde clinic unor episoade de icter atribuite obstrucţiei (sindrom al bilei groase), dar pare mai curînd urmarea unor leziuni hepatocelulare.

Alte forme care pun probleme de diagnostic sînt:

Sindromul Dubin-Johnson este un icter nehemolitic cronic, cu bilirubină serică conjugată şi pigment brun în celulele hepatice (în special în zonele cantrilobulare)[1]. Este urmarea unei tulburări excretorii: regurgitarea bilirubinei conjugate din ficat în plasmă. Debutează în primii 5 ani de viaţă. Se însoţeşte uneori de hepatomegalie şi urină colorată. Bilirubinemia variază între 2—20 mg/dl. Retenţia BSP poate depăşi 50%. Alte teste funcţionale hepatice sînt normale.

Sindromul Rotor se deosebeşte de precedentul prin aspectul histologic normal al ficatului.

Colestaza recurentă familială benignă se caracterizează prin *episoade* recurente de icter[2], însoţite de elemente clinice şi histologice de colestază. În cursul episoadelor urina este hipercromă şi scaunele decolorate. Există hiperbilirubinemie predominant conjugată şi fosfataze alcaline serice crescute. Bioptic, în perioada crizelor, se notează stază biliară şi infiltraţie celulară în zonele portale. Nu există afectare hepatică. Colestiramina influenţează favorabil pruritul.

TROMBOCITOPENII NEONATALE

Trombocitopeniile sînt cele mai frecvente cauze de purpură la nou-născut.

Trombocitopenia congenitală amegacariocitară debutează neonatal, este refractară la tratament şi evoluează cronic. Este o boală familială. Se caracterizează prin: trombocitopenie, absenţa megacariocitelor în măduvă, hemoragii severe din primele zile de viaţă, leucocitoză, hemoglobină normală, aplazia radiusului şi policelui (uneori anomalii cardiace şi renale). Cum aceste semne sînt prezente şi în pancitopenia Fanconi, boala a fost considerată ca echivalentul neonatal al sindromului Fanconi, care se manifestă în forma sa „clasică" în copilărie, dar nu toţi nou-născuţii cu trombocitopenie hipoplastică vor avea în anii ulteriori sindrom Fanconi.

Trombocitopenia neonatală izoimună. Tulburarea este consecinţa unei izoimunizări trombocitare similare aceleia din fetopatia izoimună Rh sau de grup ABO (tipul antigenic al trombocitelor fătului diferă de cel matern, un număr mare de trombocite trec din circulaţia fetală în cea maternă, în care se produc anticorpi trombocitari care pot fi demonstraţi prin test de aglutinare sau teste de consumţie Coombs).

---

[1] Diferă histochimic şi structural de lipofuscină. Are „legături" cu melanina şi catecolaminele.

[2] Episoadele sînt precedate obişnuit cu 1—3 săptămîni de prurit, anorexie şi pierdere în greutate

Iniţial, la naştere, nu se observă peteşii, dar acestea apar curînd (la cîteva minute după naştere) şi se generalizează rapid. Hepatomegalia lipseşte. Izoimunizarea şi manifestările de boală pot afecta şi *primul născut*. Măduva osoasă are un număr de megacariocite normal sau crescut. În mod obişnuit, sîngerările nu sînt atît de masive încît să pună viaţa în pericol. După 2 săptămîni numărul de trombocite înregistrează o creştere spontană (boala este autolimitată), vindecarea fiind completă după 4—6 săptămîni. În cazuri severe, exsanguinotransfuzia cu sînge proaspăt colectat în pungi de material plastic; transfuziile obişnuite de sînge integral sau masă trombocitară, sînt indicate şi eficace (sînt înlăturaţi anticorpii şi sînt înlocuite trombocitele vulnerabile). Corticoterapia nu este indicată, iar splenectomia este neraţională, boala fiind autolimitată.

Trombocitopenia izoimună asociată cu boala hemolitică este considerată o „complicaţie" a eritroblastozei severe (izoimunizare asociată, trombo- şi eritrocitară). Tratamentul cu exsanguinotransfuzie (se foloseşte sînge bogat în trombocite) este obligator.

Trombocitopenia nou-născuţilor din mame cu purpură trombocitopenică idiopatică (P.T.I.). Dintre nou-născuţii din mame cu PTI, 50% prezintă trombocitopenie neonatală prin transfer pasiv de anticorpi materni. Persistenţa anticorpilor în circulaţia nou-născuţilor este temporară. Trombocitopenia durează 2—4 luni, timp după care se produce de regulă vindecarea spontană (boala este, de asemenea, autolimitată). Rareori sînt necesare transfuzii de sînge sau de masă trombocitară şi, încă şi mai rar, exsanguinotransfuzia.

Trombocitopenia indusă de hemangioame gigante sau sindromul Kasabach-Merritt (fig. 12—A şi B) este o cauză rară dar importantă de boală la nou-născut. Este o trombocitopenie prin defect de distribuţie; trombocitele fiind sechestrate în hemangiom, se produce o depleţie periferică. Medular, se notează obişnuit hiperplazie megacariocitară marcată. În cazuri severe se poate produce şi o coagulopatie de consum, trombocitopenia asociindu-se cu sindromul de coagulare diseminată intravasculară, iar hemoragiile pot antrena moartea. Tratamentul vizează radioterapia hemangioamelor şi heparinizare (dacă sînt semne de CDI). Se contraindică excizia chirurgicală (pericol de hemoragie masivă).

Trombocitopenia septică (v. infecţiile neonatale).

BOALA HEMORAGICĂ PRIMARĂ ŞI DIATEZA HEMORAGICĂ SECUNDARĂ A NOU-NĂSCUTULUI

Se defineşte ca o diateză hemoragică generalizată sau ca un *ansamblu* de manifestări hemoragice spontane şi prelungite, survenite în prima săptămînă de viaţă şi avînd drept cauză o scădere sub 20% a activităţii factorilor de coagulare dependenţi de vitamina K, la nou-născuţii cu deficienţă în vitamina K. Este o accentuare şi o prelungire a deficienţei fiziologice a factorilor de coagulare vitamin-

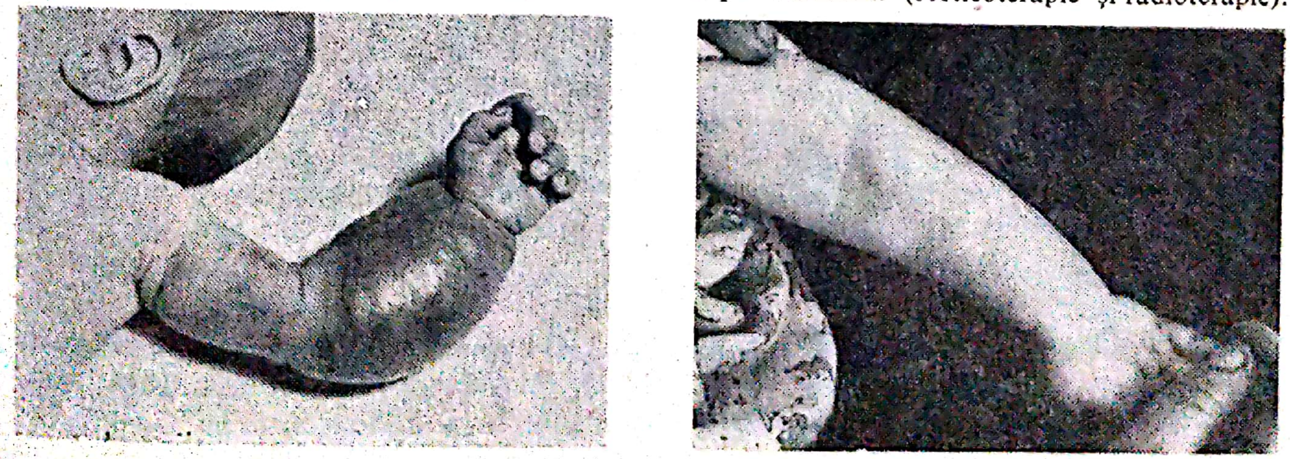


Fig. 12. Sindrom Kasabach-Merritt. A. Nou-născut cu hemangiom gigant al antebraţului, trombocitopenie şi fibrinogenopenie; B. — Aspectul local după tratament (corticoterapie şi radioterapie).

K-dependenţi. A fost interpretată ca rezultat al hipoprotrombinemiei „fiziologice“ a acestei vîrste. Interpretarea modernă este mai complexă. În boala hemoragică sînt scăzuţi toţi cei 4 factori de coagulare vitamin-K-dependenţi iar scăderea se produce în următoarea ordine de intensitate: proconvertină (factor VII), cea mai importantă scădere; protrombină (factor II); factor antihemofilic B (factor IX); factor Stuart (factor X)[1]. Au mai fost semnalate şi alte anomalii ale coagulării: fibrinoliză, pînă la incoagulabilitate totală dar pasageră (şoc obstetrical?, anoxie neonatală?, eliberarea unor enzime de origine uteroplacentară sau pulmonară care activează fibrinoliza?); hipercoagulabilitate cu prezenţa în sînge a unei substanţe tromboplastinice placentare; scăderea la unii prematuri a factorului antihemofilic C.

Circumstanţele etiologice ale bolii hemoragice sînt variate: simpla exagerare a unei stări fiziologice de hipoconvertinemie-hipoprotrombinemie; efectele secundare ale administrării (la mamă), la sfîrşitul gestaţiei, a unor medicamente (anticoagulante de tip dicoumarol, salicilat de sodiu, sulfamidă, rezerpină); septicemii şi alte infecţii bacteriene sau virale (boala incluziilor citomegalice) sau infestări parazitare (toxoplasmoza congenitală); şocul traumatic obstetrical; trombocitopenia neonatală (îşi adaugă efectele); debutul neonatal al unei boli hemoragice congenitale (hemofilie, afibrinogenemie), hepatita neonatală cu caracter hemoragic. Rolul a-(hipo)-vitaminozei K prin carenţă de aport — ca factor unic — este mai puţin solid fundamentat în prezent. Deficienţa complexului convertină-protrombină ţine mai curînd de *incapacitatea ficatului de a sintetiza diferiţii factori ai complexului protrombinic* decît de o carenţă de aport. Ca şi icterul fiziologic neonatal, tulburările „crasei“ sanguine traduc incompleta adaptare funcţională a ficatului în momentul „trecerii pragului“ dintre viaţa intra- şi cea extrauterină. *În concluzie,* deficienţa tranzitorie de factori de coagulare are 3 cauze mai importante: deficit matern de vitamina K, imaturitate funcţională hepatică la nou-născut şi absenţa florii intestinale care sintetizează vitamina K.

Manifestări clinice. Sindromul clinic poate fi prezent de la naştere sau poate apărea în primele 2—5 zile, fiind marcat de apariţia sîngerărilor spontane şi prelungite (digestive, ombilicale, cutanate etc.).

Hemoragiile digestive survin în a 3-a, a 4-a zi de viaţă, cel mai adesea sub formă de melenă sau hematemeză. Debutul este brusc: paloare intensă şi lividă; hipotermie, răcirea extremităţilor, puls rapid, incomptabil; respiraţie rapidă şi superficială; eliminare de sînge în scaun (melenă). Moartea poate surveni *înainte* de exteriorizarea hemoragiei. Dacă hemoragia se opreşte (de obicei, nu recidivează), rămîne o stare de anemie acută care poate fi remisă mai repede sau mai lent, în funcţie de tratament.

Hemoragiile ombilicale apar precoce (din a 2-a zi de viaţă), la distanţă de ligatură, „în pînză“ sau tardiv, la căderea cordonului (a 6-a — a 7-a zi) pe o plagă *neinfectată.* Hemoragiile ombilicale atrag în mod deosebit atenţia asupra unei tulburări de coagulare congenitală sau dobîndită.

Hemoragiile cutanate sînt izolate (una sau mai multe echimoze sau hematoame situate în regiunea scapulară sau pe coapse, coexistînd uneori cu o erupţie purpurică) sau asociate cu hemoragii digestive. Din punct de vedere hematologic, există şi trombocitopenie.

Hemoragia meningocerebrală secundară poate să apară în cursul bolii hemoragice, independent şi în absenţa traumei obstetricale, fiind cea mai gravă manifestare a bolii hemoragice a nou-născutului. Manifestările sînt identice cu cele din encefalopatia traumatică; *hemoragiile retiniene* nu sînt accidente grave, cu caracter de urgenţă (se resorb în 1—2, pînă la maximum 10 zile, fără sechele), dacă nu se însoţesc de hemoragii meningocerebrale.

---

[1] O scădere moderată a acestor factori de coagulare este comună tuturor nou-născuţilor în vîrstă de 48—72 ore şi persistă pînă la vîrsta de 7—10 zile cînd factorii respectivi revin treptat la valorile de la naştere.

Examenele de laborator furnizează cîteva relaţii valoroase: v. diagnostic diferenţial.

Diagnosticul pozitiv este susţinut de elementele clinice şi de laborator şi de răspunsul favorabil la tratamentul specific.

Diagnostic diferenţial. Boala răspunde favorabil la terapia cu vitamina K şi trebuie diferenţiată de sindromul de coagulare intravasculară diseminată, deficienţa congenitală de factor V (nu răspunde la terapia cu vitamina K) şi rarele deficienţe congenitale ale unor factori dependenţi de vitamina K (în boala hemoragică a nou-născutului timpul de protrombină, timpul de coagulare şi timpul de recalcificare a plasmei sînt prelungite; nivelul protrombinei şi factorii VII, IX şi X sînt semnificativ scăzuţi; timpul de sîngerare, fibrinogenul, factorii V şi VIII, trombocitele, fragilitatea capilară şi retracţia cheagului sînt normale pentru vîrstă şi gradul de maturare).

Tratamentul constă din *transfuzii* de sînge sau plasmă proaspătă, 10 ml/kgcorp; dacă hemoragia ameninţă viaţa, pot fi perfuzate cantităţi mai mari (80—120 ml/transfuzie sau 30—50 ml/kgcorp sînge izogrup Rh-negativ). În hemoragia meningocerebrală indicaţia este relativă. În hemoragiile digestive indicaţia se stabileşte indiferent de cantitatea de sînge vizibil pierdută. Dacă hemoragia a fost abundentă şi a antrenat o deglobulinizare apreciabilă, transfuzia permite recuperarea sîngelui pierdut şi o corectare rapidă a anoxiei anemice (rău tolerată de nou-născut). În al doilea rînd, sîngele transfuzat proaspăt sau plasma aduc un aport satisfăcător de proconvertină, protrombină, factor antihemofilic B şi factor Stuart, pe care ficatul nou-născutului nu le poate sintetiza în cantitatea necesară. În acest mod, transfuzia asigură hemostaza. Factorii de coagulare transfuzaţi sînt rapid consumaţi de primitor (în 24—36 de ore, cu excepţia factorului antihemofilic B). De aceea, dacă hemoragiile persistă, transfuzia trebuie repetată după 2 zile. În lipsa sîngelui total sau a plasmei se poate folosi plasmă uscată, reconstituită, care aduce un aport suficient de factori de coagulare. Exsanguinotransfuzia este indicată în cazuri severe, asociate cu trombocitopenie francă şi cu manifestări hemoragice evidente şi intense, chiar dacă acestea sînt exclusiv cutanate. Se obţine o hemostază imediată, durînd 3—4 zile (uneori trebuie repetată). *Vitamina K* este al doilea „instrument" terapeutic. S-a demonstrat că tratamentul cu vitamina K_1 dublează nivelul proconvertinei la nou-născut, fără să-l aducă însă la nivelul celui de la adult şi nu are efecte semnificative asupra protrombinei. Preparatele hidrosolubile de vitamina K sînt foarte active, dar pot produce accidente grave (ictere hemolitice cu manifestări nucleare). Cel mai folosit preparat este vitamina K_3 (Menadion) administrată în doză de 1 mg i.m. în scop profilactic. Dintre formele sintetice de vitamina K se foloseşte analogul Menadion sodium difosfat de asemenea în doză de 1 mg i.m. în scop profilactic. Vitamina K_1 naturală poate fi administrată i.m., s.c. sau i.v. (unele preparate) sau numai i.m. (Konakion). Doza profilactică este de 1 mg, iar doza terapeutică 5—10 mg. Injectarea rapidă i.v. este contraindicată (nu mai rapid de 3 $mg/m^2/min.$). Sîngerările încetează în cîteva ore. Entuziasmul *administrării profilactice a vitaminei K* a fost temperat nu numai de pericolul accidentelor, ci şi de posibilitatea eşecurilor. La nou-născut este periculoasă administrarea unei cantităţi de vitamină K mai mare de 10 mg/doză totală. Obişnuit, este suficientă o doză unică de 1—2 mg, sau 1 mg/kgcorp/doză unică. Această doză poate fi folosită şi profilactic la toţi nou-născuţii[1]. Profilaxia se poate face de asemenea prin administrarea orală sau i.m. a vitaminei K, mamei, în timpul naşterii

---

[1] Doza de 1 mg administrată i. m. nou-născutului. în prima zi de viaţă are efecte profilactice bune.

(această metodă este inconstant eficientă la prematur). *Profilaxia obstetricală* include prevenirea distociei, evitarea prelungirii travaliului şi a altor cauze de anoxie sau traumatisme.

Prognosticul este bun deoarece nou-născutul începe să ingere, să sintetizeze şi să utilizeze vitamina K în cantitate suficientă după cîteva zile de la naştere.

Diateza hemoragică secundară a nou-născutului. Unii nou-născuţi prematuri sau la termen au tendinţă la sîngerare generalizată, în unele boli ca: sindromul de detresă respiratorie, boală congenitală de inimă cu cianoză, anoxie cerebrală, septicemie gravă. Factorii patogenici implicaţi sînt: deficienţa factorilor de coagulare, hipoxia, acidoza, fragilitatea vasculară, număr şi funcţie defectuoasă a trombocitelor, activitatea fibrinolitică crescută. De obicei, testele de laborator de sîngerare şi de coagulare nu sînt foarte folositoare pentru diagnostic.

COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (prin consumarea factorilor de coagulare) poate surveni la nou-născuţi, adesea prematuri, cu hipoxie, acidoză, şoc sau infecţie. Cele mai frecvente manifestări sînt hemoragiile pulmonare, cerebrale şi cutanate. (v. cap. XII).

ŞOCUL LA NAŞTERE

Poate fi consecinţa hemoragiei intracraniene, bolii hemoragice sau altor manifestări hemoragice postnatale, sîngerării fătului în cursul gestaţiei, travaliului sau expulsiei (transfuzie fetofetală, de exemplu), sîngerării din circulaţia fetală secundară unei rupturi de placentă, sîngerării excesive din cordonul ombilical rupt, hemolizei severe (eritroblastoză fetală). O formă particulară este realizată de *criza adrenală a nou-născutului* cu debut foarte precoce (imediat după naştere) determinată de hemoragia sau insuficienţa glandei suprarenale. Se caracterizează clinic prin tahicardie, cianoză, şoc şi este greu de diferenţiat de hemoragia intracraniană şi de septicemii.

Tratamentul include reechilibrarea hidroelectrolitică şi administrarea i.v. de hidrocortizon sau de metilprednisolon, după care se continuă cu acetat de cortizon sau cu prednison 5—20 mg/zi, i.m. sau oral. Tratamentul cu sînge 0(I), Rh negativ sau soluţii electrolitice este indicat pentru corectarea hipovolemiei. Se corectează de asemenea acidoza cu bicarbonat de sodiu şi se administrează oxigen. Convulsiile secundare hiponatremiei de diluţie (intoxicaţie cu apă!) survenită ca urmare a administrării la mamă de mari cantităţi de lichide hipotone, puţin înainte şi în cursul expulsiei, sînt controlate prin administrarea promptă a unei cantităţi adecvate de soluţie de NaCl 3% şi prin restricţie temporară de apă. Aceste măsuri terapeutice de susţinere permit echilibrarea nou-născutului pînă la stabilirea diagnosticului etiologic şi instituirea tratamentului adecvat.

TULBURĂRI METABOLICE

Hipertermia nou-născutului, febra tranzitorie, febra „de sete“ sau febra de deshidratare se semnalează în a 2-a — a 3-a zi de viaţă şi este consecinţa unui aport redus de apă şi/sau glucoză, sau a unei temperaturi ridicate a mediului ambiant. Se asociază cu hiperproteinemie. Pielea îşi pierde elasticitatea, fontanela este deprimată, nou-născutul este „prost dispus“ şi avid de apă (însetat).

Tratamentul constă din administrarea de lichide (duce la o scădere rapidă a febrei). O *formă severă de hipertermie* (41—44°C) poate fi produsă de incubatoare sau camere supraîncălzite. Pielea este caldă; apar tulburări generale şi simptome neurologice: apatie, stupoare, paloare cenuşie, comă şi convulsii (prin hiperelectrolitemie). Repunerea nou-născutului în condiţii bune de mediu sau băile progresiv răcite dau rezultate bune, dar letalitatea se menţine mare.

Hipotermia (mai frecventă şi mai persistentă la prematur) este consecinţa agresiunii frigului şi este consecinţa ţinerii nou-născutului în condiţii necorespunzătoare. Simptomele sînt: scăderea temperaturii corpului la 29,5—35°C, apatie, refuzul alimentaţiei, oligurie, roşeaţa extremităţilor (mîini, picioare) şi a feţei. Edemele sînt adesea prezente. Cînd sînt locale, pot fi conjugate cu scleremul. Rinita este frecventă. Manifestările hemoragice sînt variabile ca intensitate (pînă la hemoragie pulmonară masivă). Tulburările biologice constau din: hipervolemie (creşterea cantităţii apei plasmatice) şi hipoglicemie.

Tratamentul vizează încălzirea treptată, prudentă şi corectarea hipoglicemiei. Letalitatea atinge 25%, iar dintre supravieţuitori, 10% rămîn cu sechele neurologice.

Retenţia hidrică. *Edemul* generalizat se semnalează în fetopatia izoimună prin incompatibilitate Rh, talasemie alfa, la nou-născuţi din mame diabetice, în nefroza congenitală şi în sindromul Hurler. Poate fi de asemenea consecinţa insuficienţei cardiace în bolile congenitale structurale de inimă (chiar în absenţa suflurilor), a excreţiei renale întîrziate a apei şi electroliţilor, în condiţiile unei creşteri bruşte a aportului de electroliţi (lapte de vacă concentrat). Hipoproteinemia idiopatică cu edeme este rareori observată precoce (la cîteva săptămîni de viaţă). Deşi la prematuri este dificilă stabilirea unei relaţii între scăderea proteinelor serice şi a hemoglobinei şi apariţia edemelor, răspunsul favorabil la administrarea plasmei şi a sîngelui este prompt. Edemul limitat la cap şi faţă este de obicei consecinţa circularelor de cordon, iar tumefierea tranzitorie a mîinilor şi picioarelor, consecinţa unei compresiuni intrauterine. Edemul persistent al uneia sau a mai multor extremităţi poate detecta limfedemul congenital (boala Milroy) sau, la fetiţe, sindromul Turner.

Scleredemul „idiopatic" este o tulburare rară, cu etiologie necunoscută. Survine la nou-născuţii debilitaţi sau la prematuri şi constă din edem generalizat, cu consistenţă fermă („coajă de portocală"), însoţit de paloarea lividă a pielii.

Diagnosticul diferenţial se face cu scleredemul Buschke.

Tratamentul este simptomatic (nespecific).

Sclerema neo-natorum este un simptom al unei boli severe (diareice, de exemplu) a prematurului sau a nou-născutului la termen şi nu o boală-entitate.

Clinic, se notează: îngroşare a stratului subcutanat, debutînd la membrele inferioare şi cuprinzînd apoi tot corpul. Pielea este rece (senzaţie de ceară) şi pare aderentă la planurile subiacente. Infiltraţia feţei stînjeneşte alimentaţia.

Diagnosticul diferenţial se face cu edemul neonatal. Evoluţia este severă: moare în cîteva zile sau săptămîni (s-au raportat şi vindecări).

Tratamentul vizează boala cauzală. *Histopatologic:* impresie de ţesut de necroză a grăsimii subcutanate; examinat necroptic, ţesutul inflamator şi celulele gigante sînt însă mai sărace.

Acidoza sau tendinţa la *acidoză metabolică* este — aşa cum s-a mai spus— una dintre cele mai frecvente tulburări metabolice la nou-născut.

Tulburările electrolitice cuprind tetania hipocalcemică, hipomagnezicmia şi hipermagneziemia.

Tetania hipocalcemică a nou-născutului este cvasiobişnuită în prima săptămînă de viaţă [1], fără să fie consecinţa unei deficienţe de vitamina D. Etiopatogenic, este incriminat hipoparatiroidismul idiopatic tranzitoriu, care inhibă excreţia renală a fosforului [1], la care se adaugă aportul crescut de fosfor (conținut în laptele de vacă nediluat) [2]. Consecința este creșterea excitabilității neuro-musculare prin scăderea calciului, asociată cu fosfatemia crescută (fosfataza alcalină este normală).

---

[1] Există o *formă precoce*, cu debut din prima zi de viaţă şi mecanism de producere necunoscut (survine la copii din mame diabetice) şi *forma comună* care debutează după 3—4 zile de la naştere sau în primele săptămîni de viaţă la copii aparent normali.

Clinic, iritabilitatea, tremurăturile musculare, spasmul carpopedal și convulsiile sînt simptome mai puțin frecvente decît la alte vîrste. Semnul Chvosteck izolat nu poate fi interpretat ca semn de tetanie la nou-născut. Biochimic: hipocalcemie (sub 7—8 mg%), hiperfosforemie.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semne clinice și biochimice de tetanie; răspunsul favorabil la tratamentul cu calciu nu este edificator (poate acționa nespecific; tremurăturile și iritabilitatea pot ceda spontan).

Diagnosticul diferențial se face cu convulsiile din meningita și hemoragia intracraniană (este necesară puncția lombară); edemul cerebral, anoxia (convulsiile nu se repetă în perioada neonatală); piuria (albuminurie, retenție azotată sanguină, explorare urologică).

Tratamentul constă din calciu gluconic 10%, 5—10 ml i.v. (răspuns foarte bun; convulsiile sînt rapid controlate; injectarea i.m. este contraindicată), după care se continuă o săptămînă cu clorură de calciu 1 g/zi în 3 prize sau calciu lactic 2—3 g/zi, în 3 prize. Extractul paratiroidian și dihidrotahisterolul nu sînt indicate, iar vitamina D este ineficientă.

Hipomagneziemia (magneziemia normală la nou-născut: 1,2—1,8 mEq/l; în medie 1,5 mEq/l) este mai frecventă la băieți și are cauze diverse: transfuzii cu sînge citratat (Mg seric scade cu cîte 0,5 mEq/l la fiecarea transfuzie și nu revine la normal decît după 10 zile), defect necunoscut în transportul intestinal al Mg sau în homeostazia Mg, nou-născuți din mame diabetice. Manifestările clinice nu pot fi diferențiate de ale tetaniei, putînd fi secundare hipocalcemiei (calcemia atinge nivelurile din tetania hipocalcemică, dar fosforemia este normală [3]).

Tratamentul constă din administrarea zilnică a soluției de sulfat de Mg, 50%, 0,2—0,5 ml/kgcorp/zi. Simptomele se remit după 2—3 săptămîni [4], dar pot rămîne sechele.

TULBURĂRI ENDOCRINE

Hipoglicemia simptomatică este relativ frecvent semnalată și la nou-născuții normali [5], dar mai ales la cei cu greutate mică la naștere (în special la băieți), la nou-născuții din mame diabetice, la gemenii discordanți ponderal (la cel mai mic), la nou-născuții din mame cu toxemie gravidică și la cei cu depozit inadecvat de glicogen, secundar malnutriției intrauterine. La nou-născuții din mame diabetice sau cu toxemie în timpul gestației, convulsiile survin din primele zile de viață. Simptomatică sau asimptomatică, hipoglicemia poate fi semnalată în eritroblastoză înainte de practicarea exsanguinotransfuziei.

Clinic, debutul este precoce, la cîteva ore pînă la cîteva săptămîni de la naștere, survenind în ordinea frecvenței: tremurături, crize de cianoză, apatie, convulsii, crize de apnee (sindrom de insuficiență respiratorie, țipăt slab, dificultăți în administrarea alimentației).

Biochimic, glicemia este mai mică de 30—20 mg/dl. În primele 72 de ore de viață, și în mod normal valorile pot coborî la 30 mg/dl. La cei cu hipoglicemie patologică se pot asocia hipocalcemia și policitemia.

---

[1] Rata de filtrare a fosforului este scăzută iar reabsorbția tubulară este crescută. Biochimic (sanguin) rezultă fosforemie crescută, hipocalcemie și fosfataze alcaline normale.

[2] Laptele de vacă conține 53 mEq/l fosfor, față de 9 mEq/l în laptele matern.

[3] Hipomagneziemia trebuie suspectată la nou-născuții cu tetanie la care nivelul fosforului seric este normal sau în cazurile de tetanie neonatală refractare la terapia cu calciu.

[4] Oricum, boala este autolimitată.

[5] Este semnalată la 2—3 la 1 000 de nou-născuți vii dintre care 50% provin din mame diabetice. La prematuri incidența depășește 40‰.

Fiziopatologic, boala este consecința hiperinsulinismului reacțional tranzitoriu, eritroblastozei fetale cu hiperinsulinism, unor defecte metabolice (genetice) primare. În stări avansate de prematuritate este responsabilă creșterea nevoilor metabolice iar la copiii cu greutate mică la naștere și malnutriție intrauterină, sărăcia rezervelor de glicogen hepatic.

Tratamentul constă din administrarea soluției de glucoză 50%, 1—2 ml/kgcorp (suprimă imediat manifestările) și, în continuare, soluția 5—10% pînă la stabilizarea nivelului seric al glucozei, la un nivel normal și obținerea toleranței pentru glucoza administrată oral. Nou-născuții cu glicemie sub 30 mg/dl vor fi tratați chiar dacă sînt asimptomatici. Mai pot fi folosite: fructoza [1] (este convertită treptat în glucoză, nu stimulează creșterea insulinei); ACTH cîte 4 u. la 12 ore; prednison 1 mg/kgcorp/zi sau hidrocortizon cîte 2,5 mg la 12 ore (menține nivelul glucozei serice și determină amendarea simptomelor) [2]; diazoxid (acțiune incomplet investigată) [3]; adrenalină 1‰ 0,025 ml/kg corp i.m. Tratamentul durează cîteva săptămîni, suprimarea („înțărcarea“) făcîndu-se treptat. La copiii hipoglicemici născuți din mame diabetice se poate administra Glucagon i.m. 300 µg/kgcorp/zi (cu controlul glicemiei), în asociere cu glucoză. Valoarea terapeutică a glucagonului nu a fost dovedită. După împrejurări se tratează concomitent hipocalcemia, hipomagneziemia și boala membranelor hialine, prezentă uneori la copiii născuți din mame diabetice.

Hipoglicemia cu macroglosie (Beckwith și Coombs) este relativ recent descrisă. Pe lîngă simptomele descrise în denumire, mai sînt prezente următoarele: hipertrofie corporală, visceromegalie (mai ales hepatică și renală), microcefalie, anomalii ombilicale și— uneori— policitemie. Se tratează numai hipoglicemia.

Diabetul tranzitoriu (glucozat, melituric) poate surveni la nou-născut; cauza este necunoscută. Se manifestă prin deshidratare, acidoză și scădere ponderală.

Nou-născuții din mame diabetice au un hiperinsulinism fetal reacțional, indus de hiperglicemia maternă și concretizat anatomopatologic prin hipertrofia insulelor pancreatice și a celulelor beta, cu creșterea conținutului de insulină în țesutul insular. Hiperinsulinismul fetal poate fi făcut responsabil de greutatea excesiv de mare a nou-născuților la naștere, iar creșterea secreției de corticotropină maternă, de aspectul cushingoid. În „gigantismul“ neonatal din hipertrofiile insulare ale nou-născutului ar putea juca un rol și hormonul somatotrop.

Clinic, nou-născuții prezintă adesea hidramnios, mor după a 36-a săptămînă de gestație sau prezintă un indice crescut de mortalitate precoce. Supraviețuitorii au tendință la edeme, facies pletoric, „pufos“, cianoză inexplicabilă sau sindrom de insuficiență respiratorie. Uneori, survin convulsii hipoglicemice care răspund favorabil la administrarea glucozei. Malformațiile sînt mai frecvente decît în loturile martor.

Paraclinic, se constată: hipoglicemie mai marcată decît cea curent notată la nou-născuții normali (mai ales dacă mama este insulinodependentă). Hipocalcemia este obișnuită. Incidenta trombozelor venei renale este mai mare.

Tratamentul constă din administrarea glucagonului, 300 µg/kgcorp chiar la nou-născuții asimptomatici, dar care au o glicemie mai mică de 20 mg%. Cei cu simptome clinice nu răspund la glucagon (probabil din cauza depleției depozitelor de glicogen). Alimentația va fi începută la 2—3 ore după naștere (dar de obicei este incapabilă să redreseze glicemia). În prezența simptomelor neurologice se va face puncția lombară. Monitorizarea la 2 ore după naştere devine necesară în cazurile severe.

---

[1] Înlocuind glucoza în cantități echimolare.

[2] Tratamentul steroid poate fi necesar pe o perioadă de timp de la cîteva zile la o săptămînă (rareori, mai multe săptămîni) și este sistat atunci cînd glicemia devine normală și copilul rămîne asimptomatic 24—48 de ore.

[3] Tratamentul cu diazoxid, adrenalină și/sau fructoză nu este superior tratamentului cu glucoză.

Prognosticul depinde de precocitatea depistării şi de tratarea corectă a mamelor diabetice. Avortul a devenit rar. Naşterea prin operaţie cezariană, înainte de săptămîna a 36-a de gestaţie reduce mortalitatea fătului în uter în ultimele săptămîni ale sarcinii, dar antrenează riscurile operaţiei însăşi şi ale prematurităţii.

INFECŢIILE NEONATALE

Infecţiile au la nou-născut mai multe particularităţi:

1. Pot fi produse de germeni *saprofiţi* la alte vîrste.

2. Infecţiile cu pneumococ, streptococ beta-hemolitic, *H. influenzae* sînt foarte rare în primele săptămîni de viaţă, în timp ce infecţiile cu *Esch. coli*, *stafilococ auriu*, în special, precum şi cele cu enterococ, Klebsiella, Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Serratia marcescens şi Salmonelle sînt relativ frecvente.

3. După *momentul apariţiei* infecţiei pot fi estimate următoarele eventualităţi: vezi tabelul 34.

4. Cele mai severe boli infecţioase la nou-născut sînt *pneumonia, meningita, septicemia* (în care prognosticul depinde şi de precocitatea diagnosticului), *diareea* infecţioasă (tinde să fie mai rară) şi *peritonitele*.

5. *Diagnosticul pozitiv* al unei infecţii neonatale întîmpină numeroase dificultăţi. În absenţa deshidratării sau a unui mediu ambiant cu temperatură ridicată, infecţiile pot fi cauză de hipertermie (în deosebi în pneumonie, meningită şi septicemie), dar există şi multe cazuri care evoluează cu temperatură normală sau hipotermie. Alterarea stării generale (letargie!), vărsăturile, cianoza — pot fi singurele simptome ale unei boli neonatale, majore. Un icter cu debut mai tardiv,

TABELUL 34

Momentul infectării				
Prenatal		Intrapartum		Postnatal
Previzibil	Imprevizibil	Previzibil	Imprevizibil	(infecţii cu:)
1	2	3	4	5
Pneumonie Poliomielită Rubeolă Septicemie Sifilis Tuberculoză Vaccină	Boala incluziilor citomegalice Hepatita Herpesul Infecţia vibrio-fetală Listerioza Miocardita virală Toxoplasmoza Varicela	Moniliaza orală Oftalmia gonococică Pneumonia Salmoneloza Septicemia	Herpes Listerioza	*Esch. coli:* diaree, omfalită, pneumonie, septicemie *H. influenzae:* rareori *Pneumococ:* rareori *Salmonella:* osteomielită, meningite, septicemii *Stafilococ:* diaree, meningită, osteomielită, otită medie, piodermită, pneumonie, septicemie *Tetanos* *Tuberculoză* *Virusuri:* IACRS, infecţii generalizate, miocardite, pneumonii

după a 2-a, a 3-a zi de viaţă poate fi un prim simptom de septicemie. Bombarea fontanelei, vărsăturile şi agitaţia, pînă la convulsii, ca semne clasice de meningită, survin tardiv, aşa încît diagnosticul trebuie stabilit înainte de apariţia acestora. În plus, se va avea în vedere faptul că o meningită cu germeni gram negativi se cronicizează frecvent şi lasă sechele neurologice importante. Diagnosticul de meningită, pneumonie sau septicemie se stabileşte sau devine cert — în cele mai multe cazuri — numai pe baza examenelor paraclinice (puncţia lombară, radiografia pulmonară şi, respectiv, hemocultura)practicate de cele mai multe ori pentru că nou-născutul „nu merge bine“. Diagnosticul de infecţie neonatală s-ar mai putea stabili prin examenul unor fragmente de cordon ombilical sau a lichidului amniotic, dar frecventa lipsă de corelaţie dintre modificările inflamatorii ale acestora şi existenţa reală a infecţiei neonatale limitează valoarea explorării (hipoxia, de exemplu, poate fi responsabilă de infiltraţii celulare inflamatorii, placentare sau în cordon).

6. Terapia antiinfecţioasă folosită la nou-născut cuprinde următoarele antibiotice: v. tabelul 35.

TABELUL 35

Antibiotice folosite în infecţiile nou-născutului[1]

Antibioticul	Acţiune	Germeni rezistenţi	Recomandări speciale
Ampicilină	Spectru larg	Esch. coli şi alţi germeni gram negativi necomuni	50—300 (!) mg/kg/zi. i.m. sau i.v.
Kanamicină	Activitate bună asupra multor germeni gram-negativi şi a stafilococului	Ps. pyocyaneus; unii stafilococi pot fi rezistenţi	Numai i.m. sau i.v. în perfuzie 15—30 mg/kg/zi
Cloxacilină	Efect cert numai asupra stafilococului	—	i.m. sau i.v., 50 mg/kg/zi
Carbenicilină (Pyopen)	Penicilină semisintetică specifică pentru ps. pyocyaneus	—	Numai parenteral; i.m. este dureroasă. 100—300 mg/kg/zi
Gentamicină	Spectru foarte larg; eficace în infecţiile cu ps. pyocyaneus	—	Numai parenteral (i.m. sau i.v. în perfuzie); 4—6 mg/kg/zi

[1] Alte recomandări: *Oxacilină* 30—60 mg/kg corp/zi oral sau i.v.; *Cefalosporine* 50—80 mg/kgcorp/zi; *Penicilină G* 100 000—200 000 u/kgcorp/zi; *Tobramicină* 2 mg /kgcorp/doză (4 mg/kgcorp/zi) în două administrări, i.m. sau i.v. în perfuzie, la 12 ore interval; *Sisomicin* 3—4 mg/kg corp/zi i.m. sau i.v.

7. Profilactic vor fi avute în vedere următoarele măsuri de evitare sau jugulare a epidemiilor în secţiile de nou-născut: ciclizarea saloanelor după vîrstă (una, două sau trei zile de viaţă); externarea timpurie (a 3-a — a 5-a zi) şi concomitentă („în cohortă“) urmată de dezinfecţia completă a salonului; baie zilnică cu Tego, Dettol, Desogen 0,5—1 %, Bromocet sau (neunanim acceptat şi numai în caz de epidemie stafilococică) cu Hexaclorofen 3 %; înlăturarea din secţie a persoanelor purtătoare de suşe epidemice şi tratarea lor; interdicţia vizitării secţiei şi a ali-

mentării la sîn în caz de nevoie (mamă infectată); „colonizarea“ electivă a nou-născuţilor cu suşe relativ nevirulente de stafilococ auriu 502 A (metodă discutabilă); considerarea judicioasă a profilaxiei antibiotice. Metoda camerei comune (mamă-nou-născut) are mai multe beneficii psihologice dar se pare că nu este aşa de eficientă, cum s-a apreciat, în evitarea sau „stoparea“ epidemiilor de maternitate.

Coliinfecţia. Rămîne considerată cea mai frecventă infecţie la nou-născut. Tipurile patogene comune sînt: $O_{111}B_4$, $O_{55}B_5$, $O_{26}B_6$, $O_{127}B_8$. Tratamentul „neţintit“ are în vedere eficacitatea prezumtivă a Kanamicinei (15 mg/kgcorp/zi, la 12 ore i.m.) şi/sau a Ampicilinei (50—200 mg/kgcorp/zi, divizată în 4 prize, parenteral); în cazuri particulare se recurge la neomicină 25—50 mg/kg/corp/zi, divizată în 4 prize oral. Este preferabilă însă terapia acordată cu sensibilitatea germenului.

Boala stafilococică este considerată, ca frecvenţă, a doua infecţie a nou-născutului. Agentul patogen este de obicei rezistent la antibioticele uzuale. Determinările organice sînt variate: piodermită (precede frecvent alte forme), pneumonie, enterite, septicemie (complicată frecvent cu osteomielită şi meningită). Epidemiile din secţiile de nou-născuţi sînt precedate de apariţia unor cazuri care prezintă cîteva pustule pe piele. De la acest episod şi pînă la apariţia unor forme severe pot trece cîteva săptămîni. Sursa de infecţie este reprezentată de mamele sau persoanele de îngrijire, purtătoare sau afectate.

Tratamentul preventiv constă din: excluderea din maternitate a persoanelor cu infecţii ale pielii, izolarea şi tratarea mamelor afectate, folosirea detergenţilor şi/sau bactericidelor de tip Tego, Desogen 0,5—1% sau Hexaclorofen 3%[1]. Odată epidemia izbucnită, se izolează nou-născuţii sănătoşi în camere separate, primind îngrijiri de la un personal diferit şi în prealabil controlat bacteriologic pentru depistarea stării de purtători de stafilococi. Folosirea tricolorantului bactericid (*Rp.* Acroflavină 1,14 g, violet de genţiana 2,29 g, verde briliant 2,29 g, apă distilată 1 000 ml) pentru toaleta bontului ombilical împiedică colonizarea pielii cu stafilococ, cu condiţia ca toţi nou-născuţii să fie astfel trataţi. Toaleta pielii nou-născuţilor se face cu Tego sau sol. Desogen 1%; sol. Hexaclorofen 3% este foarte eficientă (au fost raportate însă accidente cerebrale). Echipamentele de îngrijire şi investigare curentă pot fi dezinfectate cu sol. Desogen 1—2% iar instrumentele cu Desogen 2—5% (prin imersie). Profilaxia antibacteriană cu antibiotice este mai puţin apreciată; constă din administrarea eritromicinei sau a unei peniciline semisintetice (sînt contraindicate: cloramfenicolul, novobiocina, bacitracina şi chiar Kanamicina). Izolarea pe o perioadă de 3 săptămîni este însă suficientă pentru „controlarea“ epidemiei. S-a încercat experimental — ca remediu — şi colonizarea nazală sau ombilicală a unor colonii de stafilococ nepatogen care să interfereze coloniile patogene.

Tratamentul curativ include antibiotice dovedit eficace împotriva stafilococilor producători de penicilinază sau antibiotice testate *in vitro* pentru tulpina respectivă: oxacilină 50—100 mg/kgcorp/zi în 4—3 prize în primele 5 zile, apoi în 2 prize; penicilina G 100 000/kgcorp/zi în 4 prize în primele 5 zile, apoi în 2 prize; asocierea penicilinei G cu ampicilina (100 mg/kgcorp/zi în 4 prize în primele 5 zile, apoi în 2 prize) sau asocierea penicilinei G cu Kanamicina i.m., 15 mg/kgcorp/zi în 2 prize (la 12 ore). Tratamentul va fi completat cu băi zilnice cu un detergent (de preferinţă Tego sau Desogen 0,5—1%, şi discutabil, Hexaclorofen 3%) şi aplicaţii locale (în caz de infecţii cutanate) cu bacitracină.

Infecţia cu pseudomonas aeruginosa şi alţi agenţi facultativ patogeni. Aceşti agenţi sînt rezistenţi la detergenţii uzuali cît şi la majoritatea antibioticelor. Grupul pseudomonas, îndeosebi poate deveni o cauză importantă de bacteriemie cu localizări pulmonare sau meningiene foarte severe, la prematuri şi nou-născuţi handicapaţi. O cauză redutabilă de infecţie este incorecta sterilizare a truselor de intubaţie.

---

[1] Folosirea de către personal a detergenţilor şi/sau bactericidelor reduce populaţia bacteriană a pielii.

Măsuri profilactice constau din sterilizarea strictă, folosirea unor substanţe bactericide pentru pseudomonas în umidificatoarele de oxigen şi incubatoare. Sterilizarea se poate face cu apă distilată cu adaos de 50µg de nitrat de argint la 1 litru. Vor fi folosite materiale de plastic căci metalul descompune şi inactivează rapid nitratul de argint. Nebulizarea ultrasonică este foarte eficace.

Terapia antiinfecţioasă mai are practic în vedere numai 4 antibiotice presupus sau dovedit eficiente: polimixina E (colistin): 2—4 mg/kgcorp/ la 12 ore i.m. (cu cele mai multe incertitudini); polimixina B: 1,5—2,5 mg/kg corp şi doză la 12 ore i.m. (excepţional, intrarahidian 1 mg/zi); gentamicina 1—2 mg/kgcorp şi doză la 8 ore i.m. sau i.v., în perfuzie lentă; carbenicilină 500 mg/kgcorp/zi, în 6 prize/zi, foarte lent i.v.

Infecţia cu listeria monocitogenes (listerioza) realizează fie o meningită purulentă, fie granulomatoză miliară generalizată (descoperită necroptic). Incidenţa reală nu este cunoscută (multe cazuri rămîn, probabil, nediagnosticate). Infecţia se transmite transplacentar, provocînd de cele mai multe ori moartea fătului în uter. Diagnosticul se stabileşte pe: paloarea maronie a lichidului amniotic, prezenţa inconstantă pe piele a unor papule roşii sau livide, insuficienţa cardiorespiratorie (semn major) cu sau fără semne clinice „clasice“ de bronhopneumonie, vărsături şi diaree, meningită (rareori). Histopatologic: noduli caracteristici în ficat, splină, glandă suprarenală, plămîni, faringe, tract gastrointestinal, creier şi meninge. Bacteriologic: identificarea microorganismului în urina sau sîngele copilului sau la mamă. Tratament: penicilină.

Infecţia cu Coxsackie grupa B: boală acută febrilă apărută scurt timp după naştere (transmisă de la mamă) cu determinări miocardice interstiţiale difuze şi nervos-centrale.

Infecţia herpetică: infecţie neonatală extrem de severă, interesînd multe organe sau sisteme, inclusiv sistemul nervos central.

Diareea. Forma epidemică („diareea epidemică a nou-născutului“) de maternitate, de creşă sau de „leagăn“ este produsă în majoritatea cazurilor de Esch. coli. Sînt afectaţi în special prematurii şi „handicapaţii“. Fiziopatologic, rezervele scăzute de apă şi electroliţi, insuficienta dezvoltare a tuturor homeostaziilor şi, în special, potenţialul imunologic scăzut sînt responsabile de gravitatea bolii. Clinic, după o incubaţie de 1—3 zile, boala debutează insidios cu scădere în greutate, vărsături şi meteorism inconstante, temperatură normală sau crescută (38—41°C). Curînd apar scaunele diareice: apoase, acide (eritemul fesier se produce în cîteva ore), de culoare galbenă, frecvente şi explozive. Rareori se observă în scaun mucus sau sînge. Agitaţia, ţipătul slab, refuzul alimentaţiei şi apariţia progresivă a semnelor toxice şi de deshidratare (plică cutanată persistentă, ochi încercănaţi, piele cenuşie, şoc, comă) completează tabloul. Se mai notează: hemoconcentraţie şi semne de nefrită (proteinurie, cilindrurie, leucociturie). Hiperpneea este absentă deşi, constant, există acidoză. Complicaţiile sînt otita medie, bronhopneumonia, bacteriemia, sau septicemia, peritonita, enterita ulceronecrotică, tromboza venei renale sau sinusului cerebral. Diagnosticul diferenţial se face cu tranzitul accelerat al nou-născutului alimentat natural (are scaune mai frecvente şi mai lichide decît în alimentaţia artificială), excesele unilaterale de hidrocarbonate şi proteine în alimentaţia artificială (determină scaune mai frecvente), intoleranţa la lactoza sau zaharoza din laptele de vacă îndulcit cu zahăr, megacolonul (se poate manifesta iniţial cu diaree). Tratamentul profilactic constă din individualizarea materialelor de îmbrăcăminte şi îngrijire folosite la nou-născut, evitarea contactului cu nou-născuţii bolnavi (izolare, îngrijirea de către un personal diferit), controlul epidemiologic riguros al personalului de îngrijire, excluderea din secţie pînă la vindecare, a personalului care prezintă vărsături şi diaree (chiar înainte de parvenirea rezultatelor bacteriologice). Tratamentul curativ; neomicină 50 mg/kgcorp /zi, oral sau antibioticul la care germenele izolat la nou-născut sau la personalul de îngrijire este sensibil; tratament simptomatic şi patogenic (v. tratamentul enterocolitelor şi al toxicozei de exsicaţie). Prognostic: rezervat; 40% mortalitate (sau mai redus în condiţiile unui diagnostic precoce şi tratament adecvat).

Pneumonia. Incidenţa este mare. Chiar dacă sînt excluse pneumonozele cu membrane hialine cu care se poate confunda, se poate aprecia că 10% din decesele nou-născutului sînt determinate de pneumonie. Clinic, primele semne sînt nespecifice: anorexie, paloare şi/sau cianoză, hipo- sau hipertermie, scădere ponderală, meteorism abdominal. Tusea nu este constantă, dar prezenţa sa la nou-născut este aproape patognomonică de pneumonie. Tahipneea (peste 80 de respiraţii/minut), bătăile aripilor nasului cu accentuarea neregularităţii respiraţiei şi alte variate manifestări ale insuficienţei respiratorii completează tabloul clinic încă de la debut. În mod obişnuit, semnele fizice sînt sărace: raluri fine percepute posterior (în special cînd nou-născutul ţipă şi inspiră profund). Hipersonoritatea traduce emfizemul compensator. Radiografia poate fi utilă pentru diagnostic dar nu se poate vorbi de un aspect radiologic strict caracteristic pneumoniei nou-născutului. În afară de examenele paraclinice curente nu vor fi omise hemoculturile şi, eventual, examenul bacteriologic nazo-faringian.

Forme clinice: pneumonia congenitală cu debut în primele zile de viaţă survenind în caz de rupere prematură a membranelor, travaliu prelungit, suferinţă fetală, stare febrilă a mamei, aspirare de fragmente de corioamnios, lichid amniotic infectat sau secreţii vaginale şi *pneumonia postnatală infecţioasă* sînt cele două forme curent semnalate la nou-născut. Aceasta din urmă debutează de asemenea după cîteva zile de la naştere, avînd drept cauză Esch. coli sau stafilococul auriu, cel mai frecvent, sau enterococul, Klebsiella, pseudomonas, proteus, H. influenzae, pneumococul şi streptococul beta-hemolitic sînt mai rar incriminaţi decît la alte vîrste, iar asupra incidenţei infecţiei virale pulmonare la nou-născut nu există date convingătoare. O menţiune specială merită *pneumonia de aspiraţie*, indiferent de momentul aspirării materialului străin: în timpul travaliului prelungit, delivrenţei prelungite, dificile; sau postnatal: fistulă esotraheală, obstrucţie esofagiană, tehnică greşită a alimentaţiei prin gavare, alimentare forţată în timpul ţipătului, nepracticarea aspirării gastrice înainte de anestezie, practicarea unor manevre la mai puţin de 2 ore după alimentaţie. Materialul aspirat poate fi, după împrejurări, lichid amniotic conţinînd *vernix caseosa*, celule epiteliale, meconiu sau lapte. Aceste materiale obstruează căile respiratorii şi împiedică un schimb adecvat $O_2 \leftrightarrows CO_2$ la nivel alveolar. Sindromul de insuficienţă respiratorie survine şi în absenţa infecţiei dar, de obicei, pneumonia de aspiraţie se transformă (sau se asociază) cu pneumonia bacteriană, prin suprainfectare. Tratament: v. Pneumoniile.

Meningita. Practic este constant purulentă. Un ghid util pentru identificarea germenului cauzal, în cazul în care rezultatul bacteriologic întîrzie, este următorul: v. tabelul 36.

Reamintim că semnele clinice clasice de meningită (bombarea fontanelei, vărsăturile, starea de agitaţie, convulsiile şi în special cele de „iritaţie“ menigeană) apar tîrziu sau lipsesc şi că puncţia lombară, practicată pe suspiciuni formulate pe alte baze, pune diagnosticul înainte ca semnele clinice să devină evidente.

Terapia antiinfecţioasă folosită uzual cuprinde următoarele antibiotice: v. tabelul 37.

TABELUL 36

Ghid pentru diagnosticul etiologic al meningitei la nou-născuți

Perioada neonatală	După 1 lună pînă la 5 ani	După 5 ani
Escherichia coli	Haemophilus influenzae	Meningococ
Proteus (specii de)	Meningococ	Pneumococ
Bacil paracolon	Pneumococ	Streptococ hemolitic
Pseudomonas aeruginosa (pyocyanea)	Streptococ hemolitic	Stafilococ auriu
Pneumococ	Stafilococ auriu	
Streptococ viridans sau faecalis		
Listeria monocytogenes		
Stafilococ auriu		
Meningococ		

TABELUL 37

Terapia antibiotică uzuală în meningită la nou-născuți

Antibiotice	Cale disponibilă	Interval intre doze (i.m. și oral)	Doza/24 ore	I.R. (doză)	Observații
Ampicilină	i.v., i.m.,	6 ore	500 mg; orice greutate	5—10 mg	—
Carbenicilină (Pyopen)	i.v., i.m.	6 ore	100—300 mg/kg		Doză dublă pentru infecții cu pseudomonas
Cefaloridină	i.v., i.m.	8 sau 12 ore	50 mg/kg	0.5 mg	—
Cloxacilină	Ca pentru ampicilină				
Colistin-sulfometat de sodiu	i.v. (în perfuzie), i.m.	8 ore	7.5 mg/kg (75 000 u/kg)	0,2—0,3 mg	—
Gentamicină	i.v. (în perfuzie), i.m.	8 sau 12 ore	4—8 mg/kg (!)	2—8 mg !	—
Kanamicină	i.v. (în perfuzie), i.m.	6 sau 12 ore	15 mg/kg	5—10 mg	—
Benzilpenicilină	i.v. (în perfuzie), i.m.	6 ore	500 000 u/kg	1 000 u	—
Tobramicină	i.m. sau i.v. (în perfuzie)	12 ore	4 mg/kg		
Sisomicină	i.m. sau i.v. (în perfuzie)	12 ore	3—4 mg/kg		

Capitolul IV

BOLI CARENŢIALE LA SUGAR ŞI LA COPILUL MIC

RAHITISMUL PRIN CARENŢĂ DE VITAMINA D

Definiţie. Este o tulburare metabolică a depunerii de hidroxiapatită în matriţa oaselor în creştere şi în cartilajul din zona de creştere. Cum procesul depunerii hidroxiapatitei condiţionează creşterea oaselor, rahitismul interferează creşterea activă a acestora şi se soldează cu deformări ale scheletului. Spre deosebire de scorbut în care este afectat ţesutul conjunctiv, calcificarea decurgînd normal, rahitismul se caracterizează prin defecte de *mineralizare*, elaborarea de colagen, matriţa osoasă şi osteoidul comportîndu-se normal. Răspunsul prin vindecare la doze convenţionale de vitamina D diferenţiază rahitismul prin carenţă de vitamina D de rahitismele rezistente (refractare). Spre deosebire de rahitism, osteomalacia afectează oasele care nu mai sînt în creştere.

Etiologie. Factorul determinant al producerii rahitismului este carenţa exogenă sau endogenă, primitivă sau secundară, tranzitorie sau permanentă de vitamina D. Există două forme de vitamina D active la om: vitamina D_2 (calciferolul) şi vitamina D_3 (colecalciferolul sau 7-dehidrocolesterol activat). *Calciferolul* provine din ergosterolul cu origine în plante şi rezultă din iradierea acestuia, avînd ca produse intermediare tahisterolul şi lumisterolul. *Colecalciferolul* sau 7-dehidrocolesterol activat se aseamănă biologic cu vitamina D de origine animală şi provine din 7-dehidrocolesterolul (provitamina D_3) din piele, activat de razele ultraviolete ale luminii solare (296—310μ), convertit în vitamina D_3 şi absorbit de sînge. De remarcat că sticla obişnuită deprivează lumina solară de posibilitatea de a converti provitamina D_3 în vitamina D_3 şi, deci, de acţiune antirahitică. Nu există vitamina D_1. Indiferent de vîrstă, *nevoia* fiziologică de vitamina D este de 400 U.I./zi. Principala sursă de vitamina D este provitamina D_3 din piele. Dieta naturală—cea dea doua sursă—furnizează sugarilor cantităţi insuficiente, de vitamina D, pentru că laptele de mamă conţine numai 4—8 U.I. la litru iar laptele de vacă 5—40 U.I. la litru. Cerealele, fructele şi zahărul conţin cantităţi neglijabile. Foarte bogat în vitamina D este gălbenuşul de ou (140—390 U.I./g).

Factorii favorizanţi sînt numeroşi: vîrsta, creşterea rapidă, pigmentaţia pielii, tulburările de absorbţie intestinală, boala hepatică, boala renală cronică, medicaţia corticosteroidă, dieta neadecvată, lipsa de acces al razelor solare la nivelul pielii, clima, anotimpul, poluarea mediului etc. (ordinea este întîmplătoare). Boala debutează după vîrsta de 3—6 luni, pînă la 2 ani. Formele precoce sînt semnalate la sugarii alimentaţi la sîn de mame cu osteomalacie (debut la 2 luni) şi la prematuri (debut la 2—3 luni) iar, formele tardive (după 2 ani, în a 2-a sau a 3-a copilărie) sînt excepţional de rare (sînt, de obicei, forme refractare). *Creşterea rapidă* (la prematuri, de exemplu) favorizează apariţia rahitismului şi displaziei epifizare prin creşterea necesarului de vitamină şi minerale. *Pigmentaţia pielii* explică susceptibilitatea crescută a copiilor negri deşi condiţiile de insolare sînt bune (se sumează, uneori, şi condiţiile precare de viaţă). *Tulburările de absorbţie intestinală* interferează atît increta de vitamina D cît şi a calciului (boală celiacă, steatoree de cauză diversă, pancreatite, fibroză chistică etc.). *Boala hepatică* este responsabilă atît de inabilitatea absorbţiei vitaminei şi calciului prin insuficienţă biliară, cît şi de incapacitatea hidroxilării colecalciferolului în 25-OH-colecalciferol (forma circulantă, activă de vitamina D). *Boala renală cronică* antrenează lipsa de formare sau distrugerea excesivă a 1,25-dihidroxicolecalciferolului, cu rol în absorbţia intestinală şi transportul calciului precum şi în metabolismul (mineralizarea) oaselor. *Medicaţia corticosteroidă* pare să fie antagonică vitaminei D în transportul calciului, dar mecanismul este independent de vitamina D. Fosforul, calciul şi hormonul de creştere influenţează creşterea oaselor iar fluorura acţionează asupra celulelor osteoblastice prin accelerarea sintezei colagenului, promovînd astfel creşterea oaselor, dar oasele nou-formate sînt adesea excesiv calcifiate şi neregulat conformate. *Dieta neadecvată* poate avea rol favorizant decisiv. În condiţiile conţinutului foarte redus în vitamina D al laptelui, diversificarea alimentaţiei la cele mai mici „vîrste permise“ se impune. Se va ţine în plus seama că *p*H-ul intestinal alcalin, alimentele bogate în acid fitic, fitină sau acid oxalic şi excesul de fosfor din dietă inhibă absorbţia intestinală a calciului. *Lipsa de acces a razelor solare* (ultra-violete) la nivelul pielii duce la iradierea (insolarea) insuficientă şi la netransformarea provitaminei D_3 în vitamina D_3. Este, de obicei, asociată cu condiţii de viaţă nesatisfăcătoare (locuinţă inadecvată, igienă precară, aglomerare). *Clima* temperată şi umedă, şi cea arctică creează condiţii prielnice. *Anotimpul* hibernovernal reprezintă, de asemenea, factor favorizant. *Poluarea mediului,* în legătură cu prezenţa de pulberi abundente în atmosferă, „filtrează“ razele ultra-violete solare şi împiedică insolarea.

Patogenie. Vitamina D din piele este absorbită în sînge iar vitamina D din dietă, ajunsă în intestin, este absorbită prin limfatice. În prezenţa bilei, este legată apoi de o alfa-2-globulină şi transportată în ficat unde este stocată. În ficat vitamina D este hidroxilată în 25-OH-colecalciferol, forma circulantă activă. La rîndul său, 25-OH-colecalciferolul este convertit de rinichi în 1,25 sau 24, 25-dihidroxicolecalciferol care iniţiază absorbţia intestinală a calciului şi mineralizarea oaselor. *Prima verigă* în lanţul funcţional al vitaminei D, sub formă de 1,25-dihidroxicolecalciferol sau alte forme hidroxilate, este participarea sa la absorbţia intestinală a calciului. În condiţii de hipovitaminoză există o insuficientă absorbţie intestinală a calciului. La buna sau insuficienta absorbţie a calciului concură: raportul optim (2 : 1) calciu/fosfor în dietă (cantitatea mare de fosfat micşorează absorbţia); fitaţii din cereale (scad absorbţia); fierul dietetic (reduce fosfaţii); cantităţile dietetice mari de acizi stearic şi palmitic, greu absorbabile (reduc absorbţia calciului); agenţii chelatori, ca EDTA (reduc, de asemenea, absorbţia calciului). Cea de a *doua verigă* este disponibilitatea (concentraţia adecvată) de calciu şi fosfor în ser, esenţială pentru mineralizarea osteoidului. Formarea de os nou este realizată de osteoclast, responsabil de dispunerea matricei şi mineralizarea acesteia. Osteoblastul secretă colagen şi modifică structura polizaharidelor, fosfolipidelor, fosfatazei alcaline şi pirofosfatului, permiţînd ca, în condiţiile unui aport corespunzător de calciu şi fosfor, să se producă mineralizarea. Calciul seric este, în plus, necesar pentru funcţia normală a nervilor, muşchilor, glandelor endocrine şi fenomenelor de membrană celulară. În condiţiile lipsei de vitamina D şi absorbţiei intestinale insuficiente a calciului există tendinţa la hipocalcemie, tulburare incompatibilă cu o viaţă echilibrată şi care declanşează rapid fenomene reacţionale. Cea de *a treia verigă* este, în acest mod, hiperparatiroidismul reacţional. Cantitatea crescută de parathormon antrenează reabsorbţia tubulară scăzută a fosforului, urmată de hiperfosfaturie şi hipofosfatemie. Concomitent, calciul este mobilizat din oase, ca urmare a acţiunii parathormonului asupra osteocitului. Pentru a fi mobilizat, se produce un efect mai lent pe *turnover*-ul oaselor şi ionii de calciu sînt eliberaţi din cristalele de os matur. De asemenea, parathormonul acţionează la nivelul rinichiului, reducînd *clearence*-ul calciului şi asupra intestinului, mărind absorbţia. Acţicolecalciferolului în 25-OH-colecalciferol (forma circulantă, activă de vitamina D). *Boala renală cronică* antrenează lipsa de formare sau distrugerea excesivă a 1,25-dihidroxicolecalciferolului, cu rol în absorbţia intestinală şi transportul calciului precum şi în metabolismul (mineralizarea) oaselor. *Medicaţia corticosteroidă* pare să fie antagonică vitaminei D în transportul calciului, dar mecanismul este independent de vitamina D. Fosforul, calciul şi hormonul de creştere influenţează creşterea oaselor iar fluorura acţionează asupra celulelor osteoblastice prin accelerarea sintezei colagenului, promovînd astfel creşterea oaselor, dar oasele nou-formate sînt adesea excesiv calcifiate şi neregulat conformate. *Dieta neadecvată* poate avea rol favorizant decisiv. În condiţiile conţinutului foarte redus în vitamina D al laptelui, diversificarea alimentaţiei la cele mai mici „vîrste permise“ se impune. Se va ţine în plus seama că *p*H-ul intestinal alcalin, alimentele bogate în acid fitic, fitină sau acid oxalic şi excesul de fosfor din dietă inhibă absorbţia intestinală a calciului. *Lipsa de acces a razelor solare* (ultra-violete) la nivelul pielii duce la iradierea (insolarea) insuficientă şi la netransformarea provitaminei D_3 în vitamina D_3. Este, de obicei, asociată cu condiţii de viaţă nesatisfăcătoare (locuinţă inadecvată, igienă precară, aglomerare). *Clima* temperată şi umedă, şi cea arctică creează condiţii prielnice. *Anotimpul* hibernovernal reprezintă, de asemenea, factor favorizant. *Poluarea mediului*, în legătură cu prezenţa de pulberi abundente în atmosferă, „filtrează“ razele ultra-violete solare şi împiedică insolarea.

Patogenie. Vitamina D din piele este absorbită în sînge iar vitamina D din dietă, ajunsă în intestin, este absorbită prin limfatice. În prezenţa bilei, este legată apoi de o alfa-2-globulină şi transportată în ficat unde este stocată. În ficat vitamina D este hidroxilată în 25-OH-colecalciferol, forma circulantă activă. La rîndul său, 25-OH-colecalciferolul este convertit de rinichi în 1,25 sau 24, 25-dihidroxicolecalciferol care iniţiază absorbţia intestinală a calciului şi mineralizarea oaselor. *Prima verigă* în lanţul funcţional al vitaminei D, sub formă de 1,25-dihidroxicolecalciferol sau alte forme hidroxilate, este participarea sa la absorbţia intestinală a calciului. În condiţii de hipovitaminoză există o insuficientă absorbţie intestinală a calciului. La buna sau insuficienta absorbţie a calciului concură: raportul optim (2 : 1) calciu/fosfor în dietă (cantitatea mare de fosfat micşorează absorbţia); fitaţii din cereale (scad absorbţia); fierul dietetic (reduce fosfaţii); cantităţile dietetice mari de acizi stearic şi palmitic, greu absorbabile (reduc absorbţia calciului); agenţii chelatori, ca EDTA (reduc, de asemenea, absorbţia calciului). Cea de a *doua verigă* este disponibilitatea (concentraţia adecvată) de calciu şi fosfor în ser, esenţială pentru mineralizarea osteoidului. Formarea de os nou este realizată de osteoclast, responsabil de dispunerea matricei şi mineralizarea acesteia. Osteoblastul secretă colagen şi modifică structura polizaharidelor, fosfolipidelor, fosfatazei alcaline şi pirofosfatului, permiţînd ca, în condiţiile unui aport corespunzător de calciu şi fosfor, să se producă mineralizarea. Calciul seric este, în plus, necesar pentru funcţia normală a nervilor, muşchilor, glandelor endocrine şi fenomenelor de membrană celulară. În condiţiile lipsei de vitamina D şi absorbţiei intestinale insuficiente a calciului există tendinţa la hipocalcemie, tulburare incompatibilă cu o viaţă echilibrată şi care declanşează rapid fenomene reacţionale. Cea de *a treia verigă* este, în acest mod, hiperparatiroidismul reacţional. Cantitatea crescută de parathormon antrenează reabsorbţia tubulară scăzută a fosforului, urmată de hiperfosfaturie şi hipofosfatemie. Concomitent, calciul este mobilizat din oase, ca urmare a acţiunii parathormonului asupra osteocitului. Pentru a fi mobilizat, se produce un efect mai lent pe *turnover*-ul oaselor şi ionii de calciu sînt eliberaţi din cristalele de os matur. De asemenea, parathormonul acţionează la nivelul rinichiului, reducînd *clearence*-ul calciului şi asupra intestinului, mărind absorbţia. Acţiunea parathormonului asupra oaselor şi intestinului este potenţată de 1,25-dihidroxicolecalciferol şi antrenează producerea crescută de AMP-ciclic. Consecinţa finală a acestui lanţ complex de acţiuni este redresarea nivelului calciului seric la valori foarte apropiate de normal. Tributul redresării îl plăteşte însă osul. Astfel, cea de *a patra verigă* este resorbţia osoasă. În mod normal, resorbţia osului este produsă de osteoclast prin enzimele secretate şi dispuse pe suprafaţa osului, care dizolvă şi îndepărtează atît matriţa cît şi sărurile minerale.

În *concluzie*, se poate evalua că vitamina D are trei locuri de acţiune: *intestinul*, crescînd absorbţia calciului şi fosforului; *rinichiul*, mărind reabsorbţia tubulară a fosfatului şi *osul*, cu efect direct asupra depoziţiei mineralelor.

În rahitismul prin deficienţă de vitamina D, defectul de creştere osoasă constă din întîrzierea sau suprimarea creşterii cartilajului şi a calcificării sale. Eşuînd în ciclul lor normal de proliferare şi degenerare, celulele cartilajului devin inapte de a permite penetraţia suficientă a capilarelor şi cartilajul îşi pierde capacitatea reparării. Rezultă o limitantă epifizară neregulată şi erodată (franjurată), compusă din cartilaj, care nu poate fi mineralizată; osteoidul nou format şi necalcificat se depozitează. Se formează o zonă metafizară largă şi neregulată (franjurată) compusă din cartilaj necalcificat şi osteoid, lipsită de rigiditate şi uşor deformabilă (deformări rahitice). Şi alte segmente osoase în afară de zona metafizară sînt afectate. Zona subperiostală a diafizelor este demineralizată şi osteoidul format înveleşte diafiza ca un manşon. Corticala se resoarbe, de asemenea, parţial, zonele resorbite fiind înlocuite de osteoid nemineralizat. Diafiza îşi deteriorează rigiditatea iar corticala se înmoaie şi se rarefiază, devenind susceptibilă la deformări şi fracturi.

Procesul de *vindecare* este marcat de penetraţia capilarelor şi reluarea mineralizării zonei de calcificare preparatoare. Începe să se mineralizeze, de asemenea, ţesutul osteoid dintre zona de osificare şi diafiză şi acela din corticală şi peritrabecular. Repararea deformărilor se desăvîrşeşte lent, incomplet sau deloc.

În afară de factorii şi mecanismele citate intervin probabil, în rahitism, şi *alte perturbări*.

Magneziul acţionează sinergic în menţinerea homeostaziei calcice (Mg seric crescut, Ca seric crescut) şi este necesar în secreţia parathormonului. Deficienţa de Mg micşorează răspunsul intestinal la vitamina D. În deficienţa de Mg, excreţia urinară crescută de Ca poate duce la formarea de calculi. Mg poate înlocui Ca în unele reacţii biochimice şi este competitiv cu el în altele. *Calcitonina* secretată de tiroidă inhibă resorbţia osoasă şi coboară nivelul calciului seric în caz de hipercalcemie. Creşterea nivelului fosfatului seric măreşte activitatea calcitoninei. *Hipertiroidismul* antrenează eliberarea crescută a calciului din oase, hipercalcemie, hiperfosforemie şi nivel crescut al fosfatazei alcaline. Hormonii gonadici deprimă resorbţia osoasă. *Acidoza* măreşte resorbţia osoasă iar alcaloza o reduce. Concomitent cu fixarea calciului şi fosforului circulant în oase sînt eliberaţi ionii de hidrogen. Calciul şi fosforul, eliberaţi prin resorbţie osoasă, tamponează H^+, tamponarea fiind susţinută ulterior şi de eliberarea carbonatului din oase. În cursul resorbţiei osului, nivelul *pirofosfatului* şi *hidroxiprolinei* creşte în ser şi urină. *Citratul* scade (ca şi tartratul şi calcitonina) nivelul calciului seric, probabil prin accelerarea depunerii calciului în oase. *Heparina* chelează calciul seric şi poate produce osteoporoză. *Imobilizarea* prelungită a copilului favorizează mobilizarea calciului din oase şi osteoporoza cu hipercalcemie. *Steroizii adrenocorticali* produc, de asemenea, osteoporoză.

Deficienţa de vitamina D induce, în plus, aminoacidurie globală, scăderea cantităţii de citrat din oase prin mărirea excreţiei urinare a acestuia, inabilitatea rinichilor de a elabora o urină acidă, fosfaturie şi, uneori, meliturie.

În sfîrşit, în patogenia rahitismului *au mai fost incriminate* perturbări metabolice generale, ale metabolismului sterolilor, glicolizei şi metabolismului celular oxidativ.

Tablou clinic. Cele mai multe semne ale rahitismului constau din modificări *osoase* şi devin evidente numai după mai multe luni de carenţă vitaminică. Cel mai precoce semn este craniotabesul occipital şi parietal posterior, datorat subţierii tablei interne a craniului, cu înmuiere circumscrisă. La presiunea fermă cu degetul, osul pare de celuloid, ca o minge de ping-pong. Craniotabesul dispare înainte de vindecarea completă a rahitismului. Turtirea şi asimetria posterioară a craniului (plagiocefalia), lărgimea exagerată şi închiderea întîrziată, după vîrsta de 2 ani, a fontanelei anterioare, proeminenţele (bosele) parietale şi frontale („caput quadratum"), fruntea bombată („olimpiană"), capul mare (megacefalia), rămînînd astfel toată viaţa, şanţul longitudinal (craniu natiform) sînt celelalte semne prezente la nivelul extremităţii cefalice. *Toracele* este deformat, turtit lateral, evazat la bază şi turtit sau proeminent longitudinal, în regiunea sterno-xifoidiană (piept „de cismar" sau, respectiv „de porumbel"). Şanţul submamar Harrison corespunde locului de inserţie a diafragmului. La joncţiunile condrocostale se dezvoltă nodozităţi („mătănii") costale palpabile sau chiar vizibile.

Coloana vertebrală poate prezenta deformări variate, uşoare sau moderate: scolioza, cifoza dorsolombară, lordoza lombară evidentă în ortostatism. *Bazinul* este deformat concomitent cu coloana lombară. Este strîmt, cu promontoriul bombat şi are o creştere retardată. Deformările bazinului au importanţă particulară la fete, persistînd şi la vîrsta adultă şi îngreunînd naşterile. *Extremităţile* sînt frecvent afectate: lărgirea extremităţilor distale ale antebraţelor („brăţări") palpabilă şi vizibilă clinic dar nedecelabilă radiologic (ţesut osteoid necalcificat); coxa vara; genu varum (membre inferioare „în paranteză", fig. 13) sau valgum (membre inferioare „în X"); convexitate anterioară a femurului şi tibiei; eventuale fracturi „în lemn verde" ale oaselor lungi.

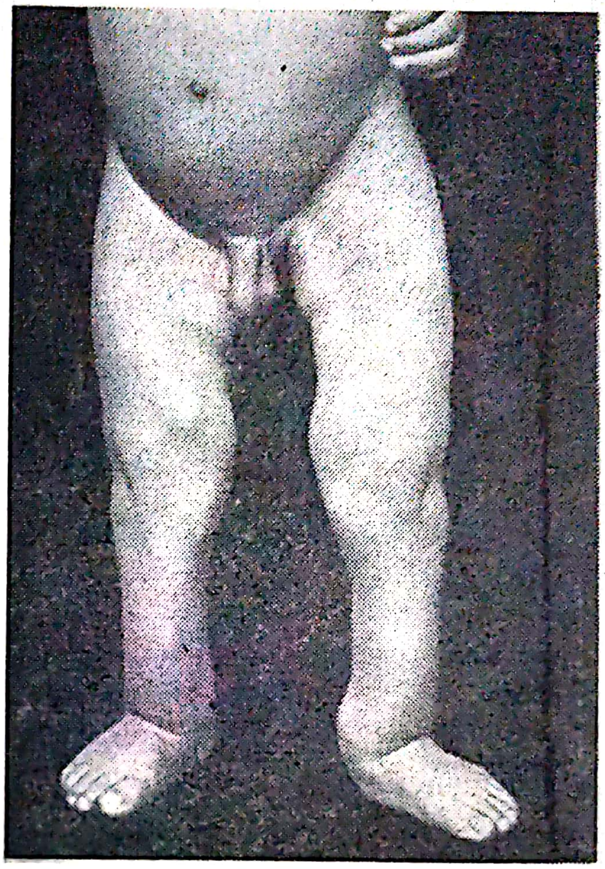


Fig. 13. Rahitism florid. Arcuiri severe ale membrelor inferioare.

Deformările coloanei vertebrale, bazinului şi membrelor inferioare sînt cauze ale diminuării înălţimii (taliei), fiind responsabile de *nanismul rahitic*.

Ligamentele sînt laxe, permiţînd (uşurînd) deformările, hiperextensia şi angularea genunchilor, instabilitatea gleznelor, cifoza şi scolioza.

Musculatura este slab dezvoltată, hipotonă, antrenînd retardarea ortostaţiunii şi mersului iar abdomenul mare, atîrnînd pe flancuri („de batracian") la care contribuie şi ineficienţa musculaturii gastrice şi intestinale.

Erupţia dinţilor temporari poate fi întîrziată; se semnalează, uneori, defecte ale smalţului şi o frecvenţă crescută a cariilor dentare. Pot fi, de asemenea, afectaţi şi dinţii permanenţi.

Anemia hipocromă hiposideremică este foarte frecventă. Uneori poate lua caracterul de anemie mieloidă, splenomegalică. Anemia hemolitică a fost de asemenea citată.

Glandele paratiroide, timusul şi *ţesutul limfatic* pot fi hipertrofiate („stare timicolimfatică").

Starea generală şi *starea de nutriţie* sînt, obişnuit, satisfăcătoare dar imunitatea (rezistenţa la infecţii) este scăzută.

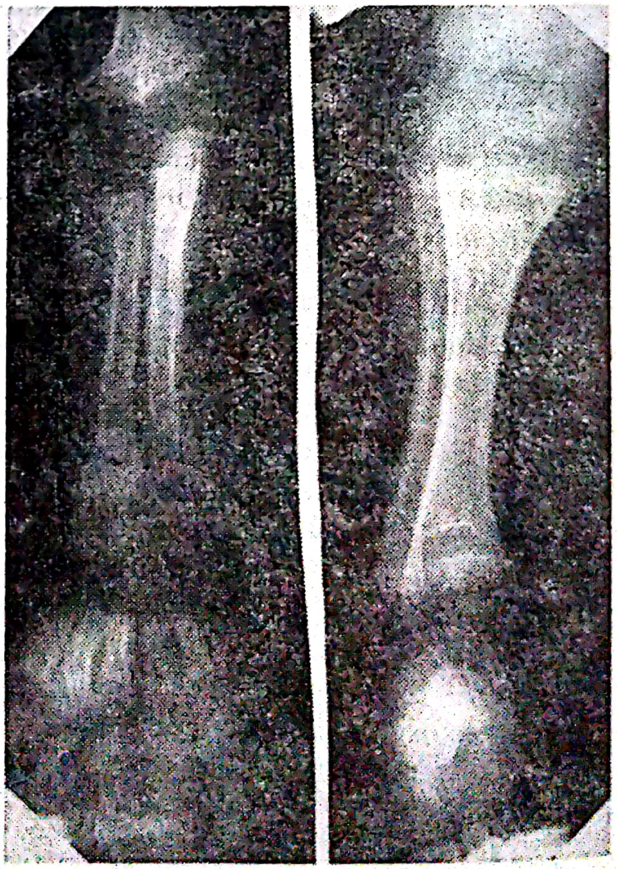
Tablou umoral. Fosforul anorganic seric este scăzut la 1,5—3,5 mg/dl (normal: 4,5—6,5 mg/dl), revenind la normal sau la cifre superioare normalului în perioada de vindecare. Fosfaturia este crescută. *Calcemia* este obişnuit normală sau foarte uşor scăzută (8—9 mg/dl). Poate fi influenţată de acidoză (creşte calcemia) şi de hipoproteinemie (scade calcemia totală dar calciul ionic poate fi normal). Deşi în mod normal nivelul calciului şi fosforului seric sînt în relaţie inversă, ambele pot fi depresate în rahitism iar în hiperparatiroidism pot fi crescute. *Calciuria* este foarte mult scăzută (aproape nulă). Eliminarea *fecală* a calciului este crescută. *Fosfataza alcalină* serică (cifre normale la copil: 5—15 U. Bodansky/dl) este crescută în formele uşoare la 20—30 U/dl iar în formele severe la peste 60 U/dl. Poate fi normală la sugari cu rahitism şi hipoproteinemie concomitentă (depleţia proteică face însă să crească fosfataza alcalină). *Citremia* poate fi scăzută la 1—2 mg/dl (normal: 3—4 mg/dl; în hipervitaminoza D: 6 mg/dl) iar *citruria* este scăzută. Există şi *hiperaminoacidurie* cantitativă globală şi calitativă dar, spre deosebire de rahitismele refractare, este corectată de tratamentul cu vitamina D.

Administrarea vitaminei D sau vindecarea spontană influenţează perturbările biochimice în următoarea ordine: în perioada precoce calcemia şi calciuria rămîn nemodificate şi fosfatemia scăzută; în perioada a doua fosfatemia creşte peste limitele normalului (pot apărea manifestări de tetanie); în perioada a treia constantele biochimice se normalizează.

Tablou radiologic. În perioada activă radiografia pumnului este concludentă pentru că modificările metafizare ale extremităţilor distale ale radiusului şi cubitusului apar precoce. Distanţa dintre aceste oase şi metacarp este mărită fiindcă metafiza este lată dar neosificată şi, deci, invizibilă radiologic. Extremităţile distale ale celor două oase lungi sînt lăţite („în paletă"), concave („cupuliforme") şi cu margini festonate. Nucleii epifizari apar cu întîrziere sau sînt incomplet osificaţi. Densitatea diafizei este redusă dar cu desen trabecular evident. Conturul oaselor lungi poate apărea dublu, fără să fie vorba de periostită (proces inflamator) ci de ţesut osteoid interpus între corticală şi periost. Vindecarea este marcată de apariţia unei zone opace de calcificare, separată de diafiză de o zonă transparentă de ţesut osteoid (fig. 14 A şi B); treptat, prin creşterea diafizei, dispare zona transparentă şi opacitatea diafizei fuzionează cu zona de calcificare pregătitoare din metafiză.

Diagnostic pozitiv. Acesta se bazează pe anamneză sugestivă pentru increta alimentară inadecvată de vitamina D sau pentru malabsorbţie; deformări osoase

Fig. 14. Rahitism carenţial sever. A şi B. — Radiografia membrului superior şi, respectiv, inferior: demineralizare difuză a oaselor, lăţirea „în paletă" a metafizelor, aspect franjurat al zonei de creştere, întîrzierea apariţiei nucleilor de osificare, reacţie periostală.



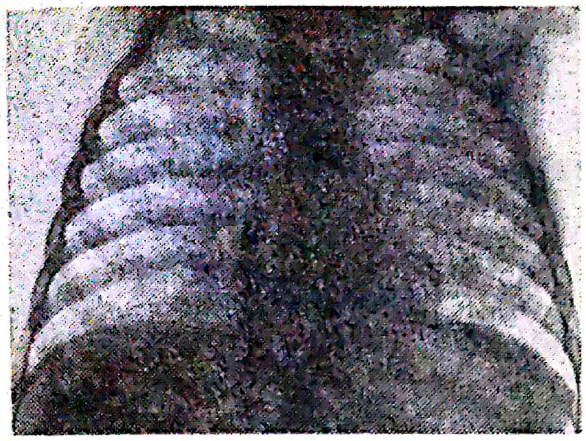


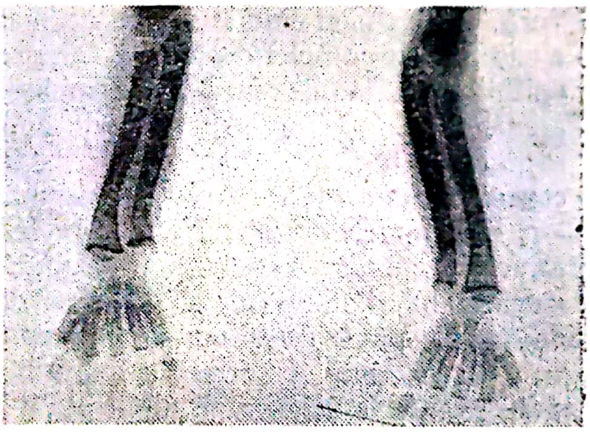
Fig. 15. Rahitism carențial. Demineralizarea accentuată a cutiei toracice; mătănii costale.

evidente clinic şi radiologic; perturbări biochimice sanguine (calcemie normală sau uşor scăzută, fosforemie scăzută, fosfatază alcalină crescută); hipotonie şi întîrziere motorie.

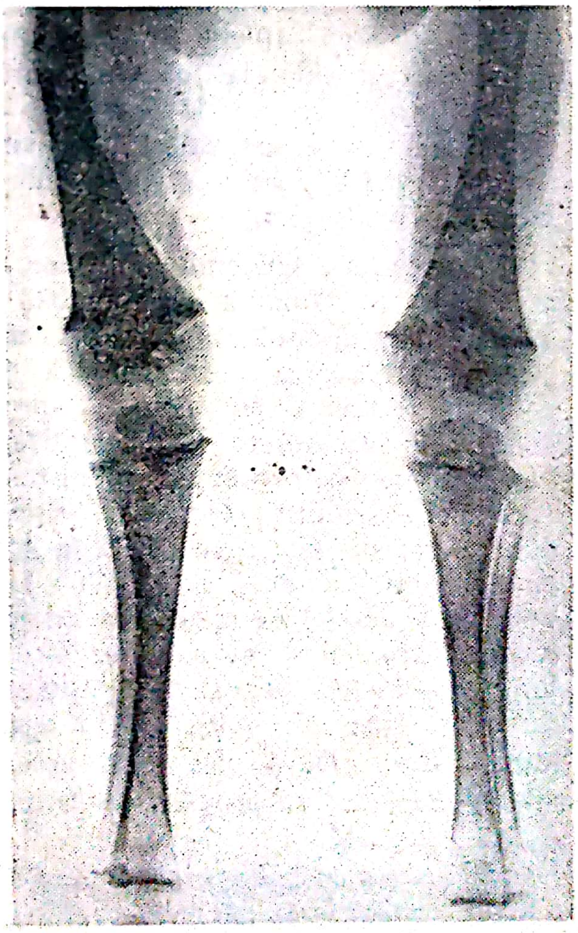
Diagnosticul diferențial se face cu *craniotabesul idiopatic* al nou-născutului (este prezent în perioada postnatală precoce şi dispare la 2—4 luni, cînd rahitismul este manifest); craniotabesul din *hidrocefalie* şi *osteogeneză imperfectă; craniul lacunar;* mătăniile costale din *scorbut* şi *condrodistrofie*, cu aspect diferit; sindromul de *dependență de vitamina D* (autozomalrecesiv); *pseudorahitismul comun Prader;* formele precoce ale *rahitismului vitaminorezistent idiopatic; hipofosfatazia; disostozele metafizare ereditare; boala Blount.*

Complicațiile cele mai frecvente sînt: *infecțiile* (bronşita, bronhopneumonia), *atelectazia pulmonară* (în formele cu deformări toracice severe), *tulburările gastroenterale cronice* (diaree sau constipație izolate, sau în alternanță), *anemia*, obişnuit prin deficiență de aport de fier sau prin consum crescut, în infecții.

Prevenția rahitismului se face prin expunerea la lumină *ultravioletă* pe care, în zonele temperate se poate conta numai în lunile de vară şi în zonele fără ceață. Nou-născutul va fi scos la aer la vîrsta de 10 zile, vara, şi la 3—4 săptămîni, iarna. Scoaterea la aer va fi pro-



A



B

Fig. 16 Rahitism în perioada de vindecare (după administrarea de vitamină D). A şi B. — Radiografia membrelor superioare şi, respectiv, inferioare: recalcificarea corticalei; apariția nucleilor de osificare.

gresivă, ajungîndu-se la 6—8 ore/zi vara şi la 15 minute, pînă la 2 ore, în anotimpurile reci. Cînd temperatura ambiantă este de peste 22°, pielea poate fi expusă direct, începînd cu 10 minute şi ajungînd la 2 ore/zi, capul fiind în permanenţă acoperit. Camera va fi aerisită, curată, însorită. Se poate face şi iradiere artificială cu lampa cu cuarţ. Profilaxia *dietetică* este, de asemenea, dificilă întrucît în primele 3—4 luni de viaţă, prin alimentaţia exclusiv lactată, aportul de vitamina D este extrem de redus. Se va avea totuşi în vedere potenţa antirahitică a alimentaţiei naturale (raport calciofosforic optim, pH intestinal acid, conţinut bogat în lactoză) precum şi necesitatea adaosului precoce de citrice, a evitării excesului de făinoase şi diversificării corecte a alimentaţiei. Cea mai sigură profilaxie se face însă cu vitamina D, oral, 400 u/zilnic, adăugată laptelui industrializat sau cel mai bine separat, ca preparat medicamentos concentrat. Profilaxia cu vitamina D se face gravidelor pe toată perioada gestaţiei, mamelor care alăptează şi copiilor, de la vîrsta de 5—10 zile, în aceeaşi doză şi pe aceeaşi cale, la toate categoriile. Durata profilaxiei este de 2 ani prin administrare zilnică, urmînd ca de la vîrsta de 2 ani, pînă la 7 ani să se facă profilaxia numai în lunile reci.

Tratamentul rahitismului se face, de asemenea, cu vitamina D în doză de 5 000 U.I. oral, zilnic, timp de 4—5 săptămîni. Vindecarea demonstrabilă biochimic şi radiologic survine după aproximativ 2—4 săptămîni [1]. După terminarea tratamentului se continuă administrarea vitaminei D în doză profilactică. Se poate administra, de asemenea, în scop terapeutic o singură doză de 600 000 U.I., oral, cu avantajul de a micşora „dependenţa " tratamentului de conştiinciozitatea anturajului. Dacă după 2 săptămîni nu apar semne de vindecare se repetă aceeaşi doză. Dacă nici după această administrare nu se produce vindecarea, rahitismul este probabil refractar la vitamina D. În caz de succes, după vindecare, se continuă administrarea zilnică, orală, a 400 U.I. vitamina D, după „schema profilactică". Toate celelalte scheme folosite în profilaxia sau tratamentul rahitismului carenţial (prin deficienţă de vitamina D) sînt neraţionale sau periculoase şi trebuie să se renunţe la folosirea lor în practică [2].

Evoluţie şi prognostic. Formele uşoare se vindecă „spontan", prin simpla expunere la soare, dar cazurile severe necesită tratament cu vitamina D_3 sau D_2 (superioritatea terapeutică a vitaminei D_3 se pare că ţine exclusiv de solubilitatea sa hidroalcoolică). Cu privire la avantajele tratamentului cu 25-hidroxicolecalciferol, lipsa unei experienţe acumulate, îngreunează formularea unor concluzii. În plus, tratamentul cu acest produs comportă unele riscuri. Prin tratament corect, vindecarea rahitismului survine în 2—4 săptămîni (s-a vorbit şi de cîteva zile!), dar despre o vindecare completă nu se poate vorbi decît atunci cînd structura normală a oaselor este complet restaurată. Lărgirea epifizelor, mătăniile costale şi deformaţiile craniene pot să nu dispară decît după săptămîni, luni sau chiar ani de la începerea tratamentului. Arcuirea membrelor, deformarea genunchilor, deformările toracelui, coloanei vertebrale şi bazinului, megacefalia şi nanismul pot rămîne definitive. Se poate totuşi conta pe o redresare foarte lentă a formelor după mai mulţi ani de la iniţierea tratamentului şi membrele pot recăpăta aspectul normal, fără să fie necesară osteotomia.

ANEMIA PRIN DEFICIT DE FIER

Definiţie. Este o boală *carenţială* comună şi cea mai frecventă boală *hematologică* a sugarului şi copilului mic, rezultînd din lipsa unei cantităţi suficiente de fier necesar sintezei Hb. Este o anemie hiposideremică, hipocromă şi microcitară.

---

[1] Primele semne de ameliorare se notează după prima săptămînă de tratament.

[2] Formele rezistente se pot trata cu 25—hidroxicolecalciferol sau 1,25 — dihidroxicolecalciferol şi soluţii de fosfaţi.

Etiologie (tabelul 38). *Prevalenţa* deficienţei de fier ţine de unele particularităţi ale nutriţiei şi ale metabolismului fierului. Organismul nou-născutului conţine aproximativ 0,5 g fier, în contrast cu conţinutul de fier al adultului evaluat la 5 g. Pentru acoperirea acestei discrepanţe este necesar ca în primii 15 ani de viaţă absorbţia intestinală zilnică să fie de

TABELUL 38

Tulburări ale metabolismului fierului

1. *Insuficienţa aportului exogen: anemie prin deficienţă exogenă* (carenţă exogenă).
2. *Pierdere exogenă excesivă:*
   a) Sîngerare cronică (hemoragii intestinale oculte, parazitoze, sindrom Wilson);
   b) Exfolierea şi exsudaţia celulelor viloase intestinale: ascariază, celiakie, colită ulceroasă, gastrită atrofică;
   c) Descuamarea pielii: psoriazis generalizat exfoliativ, eritrodermie descuamativă;
   d) Tranzit intestinal accelerat.
3. *Tulburare de absorbţie* (malabsorbţia fierului):
   a) Indisponibilitate la polul luminal: neionizare (complexe insolubile);
   b) Sechestrare parietală (intracelulară) → feritină;
   c) Indisponibilitate la polul seros (fier parenteral).
4. *Tulburare de transport:*
   a) Hipotransferinemie dobîndită (nefroză);
   b) A-(hipo)-transferinemie congenitală (ereditară, formă homo-sau heterozigotă).
5. *Tulburare de recepţie a fierului:*
   a) Intestin subţire: fier sechestrat (exces de feritină) — fără entitate clinică;
   b) Ficat (fier de depozit): prematuritate;
   c) Măduvă eritropoetică (fier funcţional): tulburarea utilizării (recepţie);
   d) Placentă.
6. *Blocare reticuloendotelială:*
   a) Infecţii (febră, pirogen leucocitar circulant);
   b) Neoplazii, uremie (acumulare de fier în macrofage).
7. *Sechestrare focală* (anemii prin deficienţă de fier, paradoxală; insule de fier într-un ocean de deficienţă);
   a) Plămîn: hemosideroza pulmonară idiopatică;
   b) Rinichi (tubi): hemoglobinurie paroxistică nocturnă.
8. *Tulburarea utilizării fierului:*
   a) Tulburarea biosintezei globinei şi/sau hemului:
      — Thalassemii (globina şi hemul[1]): anemii hemolitice intracorpusculare;
      — Anemii sideroblastice (hemul);
      — Anemii piridoxinodependente (hemul);
   b) Alterarea eritropoezei:
      — Anemii diseritropoetice: anemia recesivă Fanconi; sindromul Diamond-Blackfan (hipoplazia eritrocitară pură);
      — Anemii aplastice produse de medicamente;
      — Anemii pernicioziforme.

---

[1] Se adaugă şi utilizarea defectuoasă a glicinei pentru formarea acidului aminolevulic, precum şi deficienţa în încorporarea fierului în protoporfirină. Precursorii hematiilor sînt distruşi în măduvă dar şi în periferie.

0,8—1,5 mg fier provenit din alimentație. Cum se absorb numai 10 procente din fierul ajuns în intestin, o dietă zilnică adecvată trebuie să conțină 8—15 mg fier. Această condiție este greu de realizat în primele 6 luni de viață pentru că laptele de vacă are un conținut de 0,75—1 mg/l, laptele de mamă 1,5—5 mg/l iar cerealele sînt, de asemenea, sărace în fier. În acest mod, cea mai frecventă cauză de anemie prin deficit de fier la sugar este *increta dietetică neadecvată*. Cea de a doua cauză este reducerea masei de Hb sau a masei de *fier stocat* în organe (în deosebi în ficat) prin hemoragie perinatală semnificativă (cea mai mare parte din fierul disponibil este legat de hemoglobina circulantă), prin prematuritate (depozitele de fier din ficat se constituie în proporție de 2/3 în ultimele 3 luni de gestație) sau la nou-născuți din mame anemice. Stocurile de fier depozitat sînt suficiente pentru sinteza postanatală a Hb timp de 6—9 luni. La prematuri și la sugarii cu pierderi perinatale de sînge depleția depozitelor este mai precoce și sursa dietetică capătă o importanță și mai mare. *Malabsorbția intestinală* este cea de a treia cauză. Malabsorbția fierului este dependentă de acumularea feritinei în celulele intestinale (blochează temporar transferul) și autoreglată de nevoile organismului. Normal, fierul bivalent se absoarbe de 1,5—15 ori mai rapid decît fierul trivalent dar în stări carențiale atît forma bivalentă cît și cea trivalentă se absorb egal. Unele substanțe favorizează absorbția (acidul ascorbic, izocisteina, fructoza etc.), altele o inhibă (fitații, fosfații, carbonații etc.). Hipoxia stimulează absorbția. Diareea recidivantă sau cronică, de orice cauză, este cauză de malabsorbție. Efect similar au unele anomalii ale mucoasei intestinale. Acestea antrenează pierderi de proteine serice similare acelora din hemoragiile cronice gastro-intestinale. Enteropatia exsudativă care poate surveni secundar deficienței dietetice de fier agravează ulterior depleția. Enteropatia exsudativă poate fi, de asemenea, determinată și de alte cauze, de exemplu, alergia la laptele de vacă (la proteinele acestuia) și duce la pierdere de fier.

Hemoragiile cronice sînt cauză de deficiență de fier. Cauză de sîngerare digestivă cronică poate fi diverticulul Meckel, polipii intestinali, hemangioamele dar și infestarea cu tricocefal sau ankilostoma.

Consumul crescut de fier în infecții antrenează anemii feriprive intra-sau postinfecțioase. S-a demonstrat recent că la mai mult de o treime dintre sugarii cu deficiență de fier există pierdere intestinală cronică de sînge, indusă de o proteină termolabilă din laptele de vacă integral, și care poate însuma 1—7 ml de sînge pe zi.

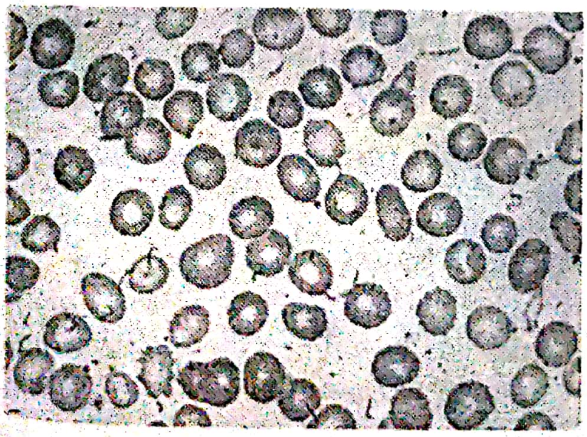
Eliminarea excesivă de fier este cea de a 6-a cauză. În mod normal, fierul se elimină prin: descuamarea celulelor pielii, căderea părului, tăierea unghiilor, transpirații. Cea mai importantă cale de eliminare este însă calea intestinală (fier neabsorbit), însă cantitatea de fier fecal este greu de evaluat. Calea urinară este excepțională și nesemnificativă.

Atransferinemia (β-globulină cu rol de transportor) este cauză ereditară de anemie ferriprivă. Transferina (siderofilina) este saturată cu fier, în mod normal, în proporție de 35% din capacitatea totală. Fierul liber din plasmă reprezintă capacitatea latentă de saturație.

Semnele și simptomele clinice sînt asemănătoare, indiferent de cauză. În mod obișnuit se ia ca tip de descriere „anemia laptelui de vacă“ a sugarului din al II-lea semestru de viață. Boala debutează la copiii care s-au născut la termen, între vîrsta de 6—9 luni și 2 ani. *Paloarea* este semnul cel mai important și mai caracteristic. Este intensă, cu nuanță albă, „ca hîrtia“, interesînd atît tegumentele cît și mucoasele. Cînd nivelul seric al Hb scade sub 5 g/dl sugarul este obosit și iritabil, anorexic. Pot fi prezente tahicardia, dilatarea inimii și suflul sistolic. Dezvoltarea motorie este uneori întîrziată. Adesea sugarul este gras („paratrofic“), crescînd bine sau excesiv în greutate, dar are turgor flasc („carne moale“). Tonusul muscular este redus. Părul este uscat și friabil. Există tendință la constipație, ca în distrofia prin exces de lapte de vacă. Aproape constant se asociază semne de rahitism. Transpirațiile sînt abundente (alături de scăderea rezistenței la infecții contribuie la producerea frecventă a infecțiilor cutanate). Culoarea urinii după ingestia de sfeclă roșie („*beet*-uria") este mai frecventă la copiii cu deficiență de fier și poate servi ca element de diagnostic. În 10—15% din cazuri sînt prezente splenomegalia și îngroșarea diploei craniului (ca în anemii hemolitice).

Semnele de laborator. Modificările biochimice și hematologice apar într-o anumită ordine. Inițial, dispar stocurile de fier tisular, hepatic și meduloosos. Ulterior, scade nivelul fierului seric sub 50 sau chiar 30 µg/dl. Concomitent, capacitatea serului de legare a fierului crește la mai mult de 350 µg/dl (350—500 µg/dl) iar saturația scade sub 15%. Abia în al 3—lea stadiu apar modificările hematologice (fig. 17); scăderea Hb (uneori sub 5 g%), scăderea mai puțin marcată a numărului de eritrocite (3,5—3 milioane pe mm^3), microcitoză, volum corpuscular scăzut (sub 75 μ^3), scăderea CHEM sub 30%. Pe măsură ce boala progresează, eritrocitele se deformează, unele avînd aspect de „semn de tras la țintă", cînd hipocromia este foarte marcată. Poikilocitoza este prezentă. Numărul de reticulocite este normal sau ușor crescut. Ocazional pot fi văzute în sîngele periferic eritrocite nucleate. Numărul de leucocite este normal. Se poate observa o trombocitoză de 600 000—1 000 000/mm^3. Examinarea de rutină a măduvei osoase nu este necesară sub vîrsta de 2 ani deoarece aceștia depozitează fier sub formă de hemosiderină, în măduvă, puțin sau deloc. Numai la copiii mai mari examenul punctatului medular, colorat pentru fier, poate fi util (după 2—3 ani, fierul medular este prezent în mod normal și lipsește în anemia prin deficiență de fier). Sideroblaștii medulari sînt aproape complet dispăruți. În rest modificările sîngelui medular sînt absente sau minore: hipercelularitate cu hiperplazie eritroidă (creșterea moderată a raportului eritro-leucocitar), creșterea numerică, moderată a elementelor tinere, normoblaști cu citoplasmă fragmentată și hemoglobinizație proastă.

Fig. 17. Anemie hipocromă. Frotiu din sîngele periferic.



Diagnosticul pozitiv este anamnestic(consum mare de lapte de vacă, uneori peste 1 litru pe zi sau/și de făinoase, incretă de alimente solide, reduse cantitativ sau lipsite de fier, creștere nesatisfăcătoare în primii 2 ani de viață), precum și clinico-hematologic, pe baza semnelor și simptomelor menționate.

Diagnosticul diferențial se face cu anemiile hipocrome microcitare prin încorporarea defectuoasă a fierului în molecula de Hb. Cel mai des confundată cu deficiența nutrițională de fier este *talasemia „minima"*, care trebuie suspectată la orice copil cu anemie hipocromă rezistentă la terapia cu fier și forma minoră a β-talasemiei (anomalii ale nivelului Hb A_2 și HbF, sînt prezente). De asemenea, anemia și hipocromia pot surveni în toate celelalte *hemoglobinopatii* în care este implicată gena talasemică și în care sideremia este crescută. *Infecțiile* și *inflamațiile* interferează încorporarea și utilizarea fierului și produc anemii hipocrome (sideremia și capacitatea totală de legare a fierului sînt scăzute, dar hemosiderina este prezentă în măduva osoasă la copilul mai mare). Alte anemii hipocrome rezistente la fier sînt *anemia vitamino-B_6-dependentă* și *anemia din intoxicația cu Pb*.

Complicații: susceptibilitatea la infecții, insuficiența cardiacă (în cazuri severe), întîrzierea în dezvoltarea motorie, probleme în alimentaţie (prin anorexie şi iritabilitate), pînă la malnutriţie, enteropatia exsudativă asociată cu pierderi de proteine şi pierdere adiţională de fier.

Tratamentul este profilactic şi curativ. *Profilaxia* trebuie începută prenatal (alimentaţie bogată în fier pentru gravidă şi eventual, adaos medicamentos în ultimele 3 luni de gestaţie). Dietetic, se va face diversificarea corectă a dietei sugarului, introducîndu-se în alimentaţie „surse“ de fier. Profilaxia medicamentoasă se face cu preparate de fier, de 3 ori pe zi, în doză de 0,8—1,5 mg/kg corp/ zi fier elementar (uneori este suficientă doza de 0,5 mg/kg corp/ zi). Tratamentul profilactic, la prematuri, se începe de la vîrsta de 6—12 săptămîni; dacă toleranţa este bună, se poate începe sau creşte doza la 5 mg/ kg corp / zi, pe o durată de 4—5 săptămîni. Tratamentul *curativ* se poate face cu fier oral, fier intramuscular, vitamina C, transfuzii de sînge şi dietă adecvată. *Fierul oral:* se administrează în doză de 2 mg/kg corp/ /doză fier elementar, de 3 ori pe zi (6 mg/kg corp / zi), de preferinţă între mese (se poate administra însă şi cu mîncare sau chiar cu lapte). Există preparate numeroase: *Ferronat:* fumarat feros 3%, 1 linguriţă = 150 mg fumarat feros cu 30% fier, adică aproximativ 50 mg fier, administrat în doză de 150 mg/zi, sub 2 ani; Ferrum sirop, administrat la sugar în doză de 10 picături/ zi şi crescînd zilnic cu cîte 5—10 picături, pînă la 100, echivalînd cu 1 linguriţă de 5 ml. Deşi există preparate variate de fier, sînt puţine dovezi asupra superiorităţii nete a vreunuia dintre ele. După unii autori gluconatul de fier cu 10—12% fier elementar şi sulfatul de fier cu 20% fier elementar rămîn preparate de elecţie. Un bun preparat determină o creştere a reticulocitozei în 3—5 zile şi a cantităţii de Hb în 1—2 săptămîni (Hb creşte cu aproximativ 0,5 g/dl/zi). Tratamentul trebuie însă continuat încă 4—6 săptămîni de la normalizarea Hb. *Fierul intramuscular* se foloseşte numai cînd există intoleranţă la administrarea orală, dacă supravegherea administrării este inadecvată sau există fenomene de malabsorbţie. Se poate folosi un complex de polimaltozat de fier sau de fier-dextran, calculînd doza (mg) după formula:

$$\frac{\mathit{Hb\ normală} - \mathit{Hb\ actuală}}{100} \times$$

$$\times\, 80 \times \text{greutatea (kg)} \times 3{,}4$$

La doza astfel calculată se poate adăuga suplimentar o cantitate de 30% (10—50%) pentru a „umple“ depozitele deficiente de fier.[1] La sugar este bine să nu se depăşească doza de 50 mg (1 ml) la o injecţie, iar la copil, 100 mg (2 ml), injecţia făcîndu-se la 2 zile interval. Înainte de injectare se va trage lateral pielea pentru a împiedica scurgerea substanţei.

Vitamina C în doze mari măreşte absorbţia fierului.

Transfuziile de sînge nu sînt indicate decît la copiii la care scăderea cantităţii de Hb a atins limita producerii insuficenţei cardiace sau care prezintă concomitent infecţii severe. Este de preferat masa eritrocitară 2—3 pînă la 10 ml/kg corp (exsanguinotransfuzia cu 120 ml/kg masă eritrocitară volumetrică este o metodă de excepţie, în formele foarte severe). Digitalizarea nu este necesară, în mod obişnuit.

Tratamentul dietetic implică reducerea incretei de lapte şi făinoase şi creşterea incretei cu alimente bogate în fier.

Prognosticul este bun (vindecarea rapidă şi completă) dacă anemia este exclusiv de cauză nutriţională.

DISTROFIA (HIPOTROFIA) ŞI MALNUTRIŢIA (DISTROFIA NUTRIŢIONALĂ)

Definiţie. Sînt cele mai frecvente tulburări cronice ale stării de nutriţie la sugar şi copilul mic, determinate de insuficienţa aportului nutritiv (cantitativă sau calitativă, de cauză exogenă sau endogenă). În distrofie (hipotrofie) şi malnutriţie este implicat deficitul caloric, de proteine şi vitamine. Numai în faza terminală există şi implicaţii hidrice şi/ sau electrolitice (Na, K, Cl, H) aşa cum se produce în “malnutriţia acută“ sau „toxicoza de exsicaţie“.

---

[1] Altă formulă: Greutate (kg) × (13,5 — Hb în g/dl) × 2.5 = mg fier

Nomenclatură. Există controverse asupra nomenclaturii (tabelul 39). Se vorbeşte de două forme: *malnutriţia „subclinică“* incluzînd aşa-numita distrofie de gradul I şi II şi *malnutriţia severă* care cuprinde malnutriţia protein-calorică (marasmul nutriţional) şi malnutriţia proteică (malnutriţia edematoasă, Kwashiorkor).

TABELUL 39

Distrofia (hipotrofia) şi malnutriţia: sinonimii

Distrofie de gradul I = = Hipotrofie de gradul I Distrofie de gradul II = = Hipotrofie de gradul II	= Malnutriţie subclinică (sugar slab)
Distrofie de gradul III = Atrepsie (atrofie. decompoziţie) = Malnutriţie severă	
Forme clinice de malnutriţie severă	
Marasm = Malnutriţie protein-calorică Kwashiorkor = Malnutriţie proteinică = = Distrofie edematoasă	

Cauzele sînt numeroase şi atît de intricate, încît o clasificare etiologică este mai puţin bine inspirată decît o simplă enumerare: *increta cantitativă* (aportul caloric) insuficientă de hrană, prin raţie subdozată sau diluare excesivă; *aportul dezechilibrat calitativ* (exces de hidrocarbonate în detrimentul proteinelor); *infecţiile*, *stress*-ul fizic sau/ şi emoţional, administrarea pe timp îndelungat a *antibioticelor* sau a unor *medicamente* cu efect catabolizant (aceşti factori produc malnutriţie atît prin anorexie sau alte circumstanţe care limitează aportul, cît şi prin creşterea nevoilor pentru unele principii nutritive esenţiale); tulburările de *absorbţie*, antrenînd aport insuficient prin mecanism endogen; unele *anomalii metabolice* (tulbură utilizarea hranei); *igiena* deficitară (în cel mai larg înţeles al acestei carenţe).

Forme. Malnutriţia „subclinică“, nanismul nutriţional sau distrofia (hipotrofia) de gradul I (greutatea corporală egală cu 75—90% din greutatea vîrstei) şi II (greutatea corporală de 60—75% din greutatea vîrstei) survine la sugari şi copii în vîrstă de 1—3 ani, fiind o formă reversibilă de malnutriţie. Aportul de proteine şi calorii este la limita inferioară[1]. În malnutriţia severă, după cum deficienţa este atît calorică cît şi proteică sau numai proteică se vorbeşte de două forme de malnutriţie: *malnutriţia protein-calorică*[2] şi *malnutriţia proteică.* Diferenţierea clinică între aceste două forme este uşor de făcut numai în stadiile avansate cînd *malnutriţia proteică* este sinonimă cu Kwashiorkor-ul, distrofia edematoasă sau hipoproteinemia, iar malnutriţia protein-calorică este sinonimă cu *marasmul* (atrepsia, atrofia, inaniţia). În formele uşoare sau medii, diferenţierea este mult mai puţin evidentă, pentru forma uşoară fiind de preferat termenul de distrofie (hipotrofie) de gradul I şi distrofie (hipotrofie) de gradul al II-lea, sau termenul de *malnutriţie „subclinică“*.

Modificări funcţionale şi anatomopatologice. În Kwashiorkor, cele mai constante modificări sînt infiltraţia grasă a ficatului şi atrofia mucoasei jejunale. În marasm lipsesc aceste modificări, particularităţile constante ale acestei forme de malnutriţie fiind întîrzierea creşterii şi emacierea. Ca indicator al retardării creşterii a fost determinat numărul de celule prin măsurarea conţinutului în ADN al diferitelor organe (scăderea a fost

---

[1] Este scăzută viteza de creştere. Copiii par să aibă o vîrstă mai mică decît cea reală şi apar slabi dar sănătoşi.

[2] Autorii care acceptă noţiunea de malnutriţie protein-calorică se bazează pe faptul că, la om, deficienţa de proteine este însoţită întotdeauna de deficienţa calorică. Alţi autori consideră însă că deficienţa primară de calorii este distinctă de deficienţa primară de proteine, fiind mai adecvată denumirea de marasm.

constatată în marasm la toate organele, inclusiv creierul). În SNC există de asemenea o concentrație scăzută de mielină. Travaliul cardiac este scăzut în Kwashiorkor. Există hipotensiune, timp de circulație prelungit, modificări ECG ale segmentului S—T, undele T sînt modificate, există adesea unde U. În cursul vindecării există predominență ventriculară stîngă. Atît în marasm cît și în Kwashiorkor rata filtrării glomerulare și fluxul plasmatic renal sînt scăzute. Este alterată abilitatea de concentrare (densitate urinară scăzută chiar la deshidratați). În malnutriție există un grad variabil de malabsorbție, secundar alterării funcției pancreatice[1], atrofiei mucoase intestinale[2] și reducerii activității dizaharidazelor (în special în Kwashiorkor). Rezultă defecte de absorbție a hidrocarbonatelor și grăsimilor. Intoleranța — mai ales la lactoză — determină diaree[3], care deteriorează și mai mult starea de nutriție[4]. Nivelul glucozei sanguine este scăzut în malnutriția severă. Hipoproteinemia este o particularitate importantă în Kwashiorkor, albumina și lipoproteinele fiind cel mai frecvent scăzute. A fost sugerat că infiltrația grasă a ficatului s-ar datora deficienței de proteine de transport. Această deficiență reduce și cantitatea unor vitamine depozitate în ficat (apar simptome de hipovitaminoză). Cantitatea totală de aminoacizi serici este scăzută (în special aminoacizii esențiali).

Patogenie. În forma ușoară și medie sînt simple fenomene *reversibile* de slăbire aproape similare acelora de la vîrstele mai mari. Despre mecanisme particulare se poate vorbi numai în forma severă *ireversibilă* sau greu reversibilă (v. Malnutriția severă).

Evaluarea stării de nutriție. Există numeroase *criterii :* anamneza precisă asupra alimentației primite[5] și asupra evoluției curbei ponderale și creșterii taliei; *indicele ponderal* actual (raportul dintre greutatea prezentă și greutatea optimă standard a vîrstei copilului); *deficitul ponderal* (exprimarea în procente a minusului de greutate față de standardul vîrstei); *indicele de slăbire* (raportul dintre greutatea existentă și standardul la aceeași talie a unui copil eutrofic)[6]; *grosimea plicii cutanate* (țesutul adipos subcutanat) la diferite segmente ale corpului; comportarea *curbei ponderale*; *apetitul* și *toleranța digestivă ; rezistența la infecții ; aspectul* faciesului, pielii și tonicitatea musculară; dezvoltarea *psihomotorie ; consumul de oxigen* și *metabolismul bazal ;* nivelul sanguin scăzut al *metaboliților* unor anumite alimente; evaluarea *efec-*

---

[1] Structura și funcțiile pancreasului sînt sever afectate. După stimularea cu secretină și pancreozimină excreția apare scăzută. Sînt scăzute: lipaza, chimotripsina și amilaza. Modificările persistă cîteva luni după vindecare.

[2] Motilitatea este scăzută, marginea în perie este scurtată, celulele mucozale sînt cuboidale, vilii devin rigizi, există hipercelularitate în *lamina propria*. Modificările persistă și după 1 an. Mucoasa gastrică este atrofiată, există hipoclorhidrie (este redusă bariera pentru bacterii). Absorbția vitaminei B_{12} este suboptimă (prin hiposecreția factorului intrinsec).

[3] În momentul apariției diareei se poate stabili o corelație între cantitatea de fecale în 24 de ore și cantitatea de azot fecal (se pierd proteine). Absorbția grăsimilor este afectată. Este întîrziată reesterificarea și, de asemenea, transferul grăsimilor în limfaticele intestinale. Scade capacitatea de a forma micelii și concentrația sărurilor biliare. Se pierd acizi biliari prin scaun. Este modificat *pool*-ul acizilor biliari.

[4] Și după vindecare, copiii rămîn cu o toleranță mai scăzută la lapte. A fost notată și reducerea absorbției glucozei și sucrozei (prin defect de hidroliză) care se normalizează după vindecare. Este scăzută absorbția și excreția d-xilozei.

[5] Preparatele de lapte sau alte alimente primite, frecvența meselor, cantitatea de aliment la o masă tehnica alimentației (biberon, linguriță), vîrsta la care au fost introduse fructele, vegetalele, cerealele, carnea etc. Vor fi înregistrate fidel alimentele primite într-o zi și apoi pe o perioadă de 4—7 zile.

[6] Greutatea taliei.

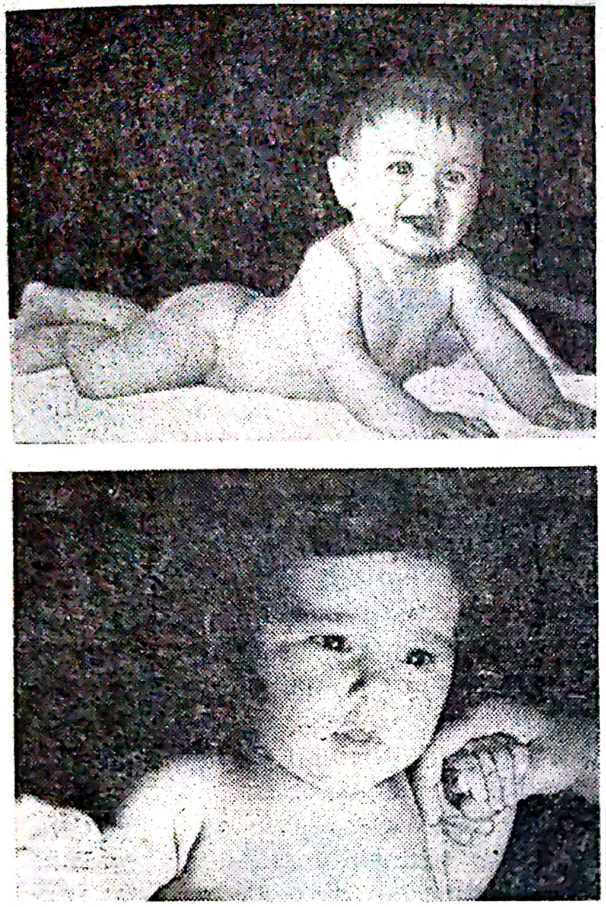


Fig. 18. A şi B. Sugar eutrofic.

telor biochimice şi clinice ale consumării unor alimente; stabilirea relaţiilor între *increta* şi *excreta* în condiţiile alimentării cu unele produse în cantitate adecvată şi în exces etc.

Malnutriţia „subclinică". Distrofia (hipotrofia) de gradul I se caracterizează prin: indice ponderal de 0,90—0,75; deficit ponderal mai mic de 25%. Talia este normală. Ţesutul adipos este redus pe abdomen şi torace. Plica cutanată abdominală este diminuată sub 1,5 cm; turgorul este mai puţin tonic decît normal. Curba ponderală este staţionară sau înregistrează mici oscilaţii, fără tendinţă la scădere netă. Din discrepanţa dintre creşterea staturală, normală şi cea ponderală, moderat deficitară, rezultă aspectul de sugar sau copil „slab". Activitatea motorie este normală sau uşor diminuată. În absenţa infecţiilor, apetitul este bun. Toleranţa digestivă este normală sau uşor scăzută. Rezistenţa la infecţii este moderat scăzută. Consumul de oxigen este normal sau uşor crescut, din cauza reducerii „rezervelor" de grăsime şi bogăţiei relative în componente metabolic active. Distrofia de gradul I este o stare carenţială uşor reversibilă dacă este înlăturată cauza şi nu există anomalii metabolice greu de corectat. Prognosticul este bun (cu atît mai bun cu cît vîrsta este mai mare; mai bun, dacă îngrijirea este corespunzătoare şi nivelul educativ-sanitar al familiei satisfăcător).

Distrofia (hipotrofia) de gradul al II-lea este o stare carenţială mai accentuată, caracterizată prin: indice ponderal de 0,75—0,60; deficit ponderal de 25—40%. Talia este normală şi creşterea staturală continuă să progreseze. Ţesutul adipos subcutanat este aproape dispărut pe abdomen şi torace („se văd coastele") şi redus pe membre şi la faţă. Pielea este mai palidă. Vioiciunea este parţial păstrată dar musculatura este hipotonă. Apetitul este redus şi toleranţa digestivă scăzută. Scăderea rezistenţei la infecţii face ca incidenţa infecţiilor intercurente să fie mare. Curba ponderală coboară în trepte, cu perioade de scădere şi perioade de staţionare. Apar primele manifestări ale „metabolismului de înfometare": scăderea consumului de oxigen şi a metabolismului bazal, tendinţa la hipotermie şi insuficienţă circulatorie, la vîrstele mici. Deşi prognosticul este mai puţin bun, distrofia de gradul al II-lea este reversibilă.

Malnutriţia severă (distrofia sau hipotrofia de gradul al III-lea) este cea mai severă tulburare cronică a stării de nutriţie la sugar şi copilul mic. În această stare, deosebirile între malnutriţia protein-calorică şi malnutriţia proteică sînt mult mai evidente, permiţînd descrierea separată a celor două forme.

Malnutriţia protein-calorică (atrepsia, marasmul, inaniţia) este o formă severă de malnutriţie determinată de o inaniţie globală. Rezultă din increta calorică insuficientă (de aport, de tehnică, prin malformaţii congenitale, vărsături cronice-anomalii metabolice etc.) şi aportul ina, decvat de *proteine*. Are incidență crescută în țări subdezvoltate sau în curs de dezvoltare. Urbanizarea antrenează ablactarea precoce (la vîrsta de 2—3 luni) și alimentația cu formule diluate de lapte dacă nu se iau măsuri corspunzătoare.

Patogenic, în condițiile creșterii accelerate, specifice vîrstei de sugar și copil mic, și a unor insuficiențe funcționale fiziologice, privarea organismului de un aport proteic și caloric satisfăcător duce la regresiunea tuturor activităților metabolice. Pentru corectarea — cel puțin parțială — a deficitului de aport apar procese de autofagie a rezervelor de grăsime, caracteristice condițiilor de inaniție. Pe măsură ce aceste rezerve sînt epuizate încep să fie consumate și proteinele de constituție, „soluție“ total dezavantajoasă din punct de vedere energetic, pentru că 1 g de proteine eliberează de 2,27 ori mai puțină energie decît 1 g de grăsimi. „Devorarea“ maselor musculare accelerează prăbușirea, activitatea metabolică luînd caracter hibernant (vita minima sau vita parva). Se asociază grave perturbări ale metabolismului hidroelectrolitic și acido-bazic, exsicoză și colaps. Reacțiile imunitare sînt prăbușite.

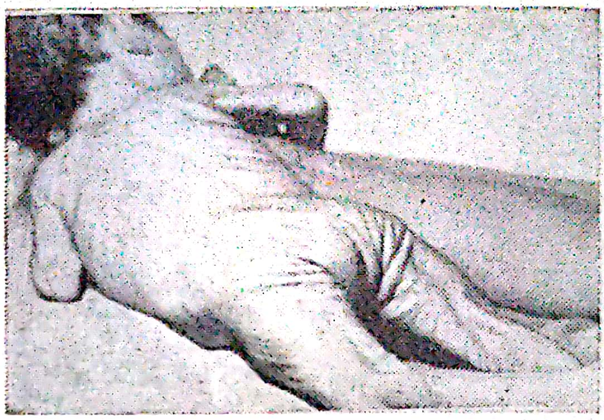


Fig. 19. Atrepsie. Țesut adipos subcutanat dispărut. Piele zbîrcită, atirnînd pe fese și coapse.

Clinic [1], indicele ponderal este mai mic de 0,60, deficitul ponderal mai mare de 40% iar indicele de slăbire de 25—40%. Talia este inferioară vîrstei, dar mai puțin afectată decît greutatea. Țesutul adipos (inclusiv bula lui Bichat) este dispărut. Pielea este cenușie, zbîrcită, prea „largă“, atirnînd la fese și coapse (fig. 19). Eritemul fesier, ulcerațiile și escarele sacro-coccigiene sînt prezente. Fața este triunghiulară, cu șanț nazogenian adinc și maxilare proeminente, bărbie ascuțită, buze subțiri, frunte încrețită, obraji „smochiniți“, faciesul avînd aspect de „bătrîn“ sau „simian“ (fig. 20-A). Numai ochii păstrează o oarecare vioiciune în comparație cu aspectul general (fig. 20-B). Abdomenul este destins,

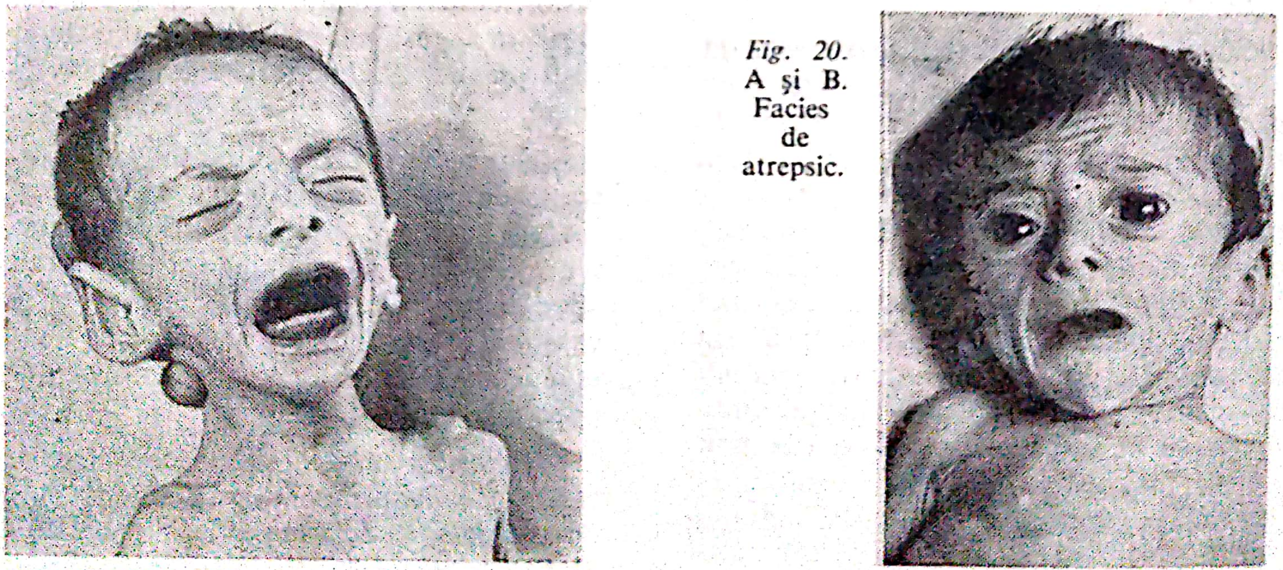


Fig. 20. A și B. Facies de atrepsic.

---

[1] Boala debutează printr-o balanță azotată negativă, timp în care bolnavul începe să piardă proteine stocate în depozitele viscerale. În timp ce în marasm bolnavul se adaptează relativ bine la starea de post, copilul cu Kwashiorkor este prost adaptat.

decvat de *proteine*. Are incidență crescută în țări subdezvoltate sau în curs de dezvoltare. Urbanizarea antrenează ablactarea precoce (la vîrsta de 2—3 luni) și alimentația cu formule diluate de lapte dacă nu se iau măsuri corspunzătoare.

Patogenic, în condițiile creșterii accelerate, specifice vîrstei de sugar și copil mic, și a unor insuficiențe funcționale fiziologice, privarea organismului de un aport proteic și caloric satisfăcător duce la regresiunea tuturor activităților metabolice. Pentru corectarea — cel puțin parțială — a deficitului de aport apar procese de autofagie a rezervelor de grăsime, caracteristice condițiilor de inaniție. Pe măsură ce aceste rezerve sînt epuizate încep să fie consumate și proteinele de constituție, „soluție“ total dezavantajoasă din punct de vedere energetic, pentru că 1 g de proteine eliberează de 2,27 ori mai puțină energie decît 1 g de grăsimi. „Devorarea“ maselor musculare accelerează prăbușirea, activitatea metabolică luînd caracter hibernant (vita minima sau vita parva). Se asociază grave perturbări ale metabolismului hidroelectrolitic și acido-bazic, exsicoză și colaps. Reacțiile imunitare sînt prăbușite.

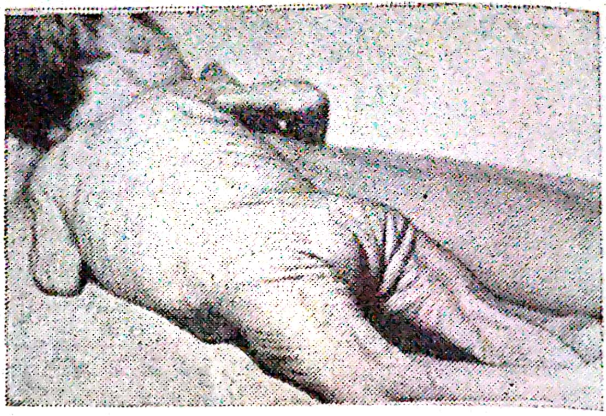


Fig. 19. Atrepsie. Țesut adipos subcutanat dispărut. Piele zbîrcită, atîrnînd pe fese și coapse.

Clinic[1], indicele ponderal este mai mic de 0,60, deficitul ponderal mai mare de 40% iar indicele de slăbire de 25—40%. Talia este inferioară vîrstei, dar mai puțin afectată decît greutatea. Țesutul adipos (inclusiv bula lui Bichat) este dispărut. Pielea este cenușie, zbîrcită, prea „largă“, atîrnînd la fese și coapse (fig. 19). Eritemul fesier, ulcerațiile și escarele sacro-coccigiene sînt prezente. Fața este triunghiulară, cu șanț nazogenian adînc și maxilare proeminente, bărbie ascuțită, buze subțiri, frunte încrețită, obraji „smochiniți“, faciesul avînd aspect de „bătrîn“ sau „simian“ (fig. 20-A). Numai ochii păstrează o oarecare vioiciune în comparație cu aspectul general (fig. 20-B). Abdomenul este destins,

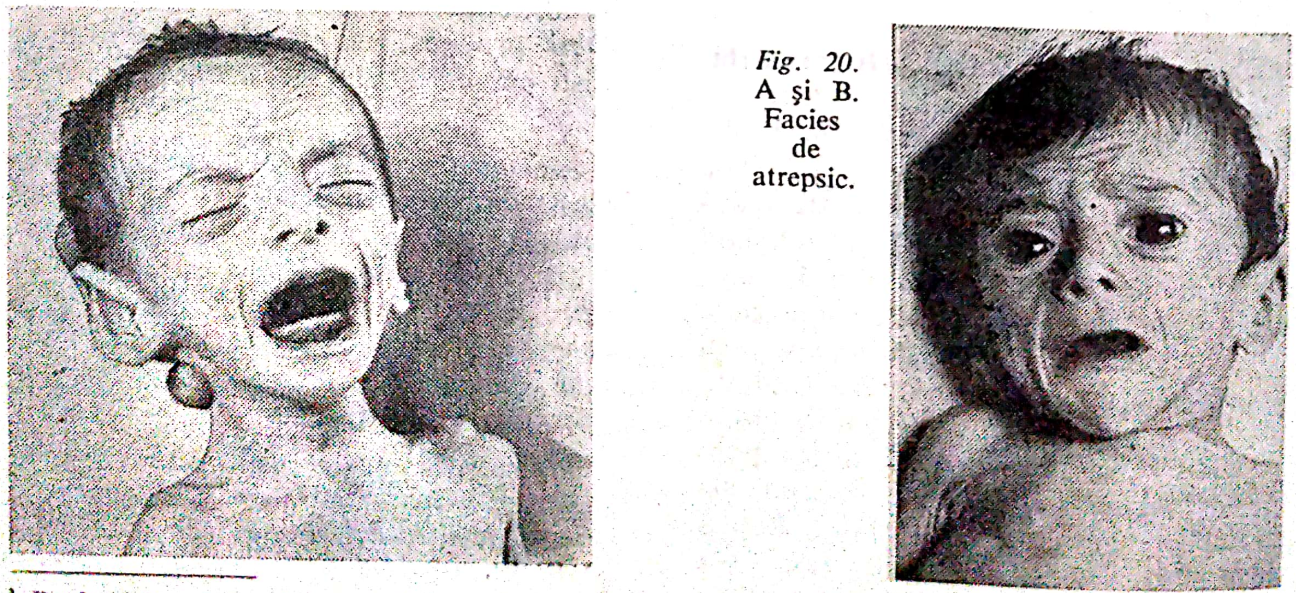


Fig. 20. A și B. Facies de atrepsic.

---

[1] Boala debutează printr-o balanță azotată negativă, timp în care bolnavul începe să piardă proteine stocate în depozitele viscerale. În timp ce în marasm bolnavul se adaptează relativ bine la starea de post, copilul cu Kwashiorkor este prost adaptat.

(fig. 21), cu perete subţire şi contur intestinal vizibil. Musculatura este atrofiată, hipotonă. Edemele pot fi prezente, ameliorînd temporar impresia de marasm. Apetitul este redus şi toleranţa digestivă compromisă. Sugarul poate fi constipat, dar frecvent apare „diareea de foame“ (cu scaune frecvente, în cantitate mică, conţinînd mucus) sau diareea infecţioasă, ducînd la exsicaţie (fig. 22). Temperatura este subnormală şi pulsul lent. Iniţial atrepsicul este agitat, pentru ca ulterior să devină placid. Comportamentul curbei ponderale poate fi paradoxal dar, în general, înregistrează un declin continuu. Instalarea bolii în marasm este, spre deosebire de Kwashiorkor, lentă (săptămîni sau luni).

Malnutriţia proteică (*Kwashiorkor*-ul, distrofia edematoasă, hipoproteinemia) este consecinţa unui dezechilibru al balanţei azotate prin aport proteic alimentar insuficient şi, mai rar, prin pierdere. Survine mai frecvent în mediul rural, după o înţărcare tardivă şi trecerea „la masa adultului“ fără a se asigura raţia de proteine necesară vîrstei, în condiţiile unui aport caloric relativ suficient. Tabloul clinic „se definitivează“ progresiv, în funcţie de intensitatea deficienţei proteice şi frecvenţa infecţiilor, şi devine tipic după 2—8 luni de la înţărcare. Deşi malnutriţia edematoasă şi marasmul apar la vîrste diferite (sugar mare, în jurul vîrstei de 1 an şi, respectiv, primele luni de viaţă) cele două forme nu pot fi net diferenţiate după criteriul vîrstei: s-au descris cazuri de Kwashiorkor la vîrsta de 2 luni, la sugari cu alimentaţie aproape complet lipsită de proteine de origine animală şi cazuri de marasm la vîrsta de 2—3 ani; de asemenea, există forme asociate, apărînd mai ales în al doilea an de viaţă.

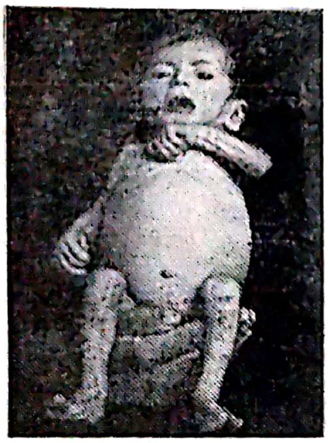
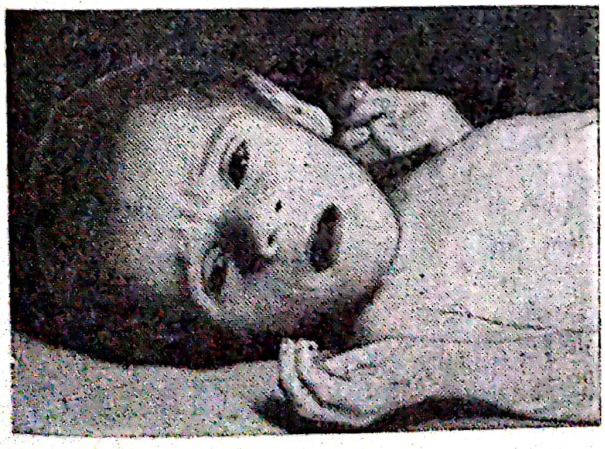


Fig. 21. Atrepsie. Abdomen destins.

Fig. 22. Atrepsie cu exsicaţie.



Etiopatogenic, trebuie avute în vedere următoarele circumstanţe. În perioada creşterii este necesar un aport suficient de alimente proteice pentru ca balanţa azotată să se menţină pozitivă. Tulburarea este consecinţa acţiunii următorilor factori *cauzali*: deprivare cantitativă, calitate necorespunzătoare, absorbţie insuficientă (diaree cronică), proteinurie (nefroză), infecţii, hemoragii sau arsuri, sinteză insuficientă (hepatită cronică). Trebuie subliniat faptul că nu toate proteinele sînt egal de eficiente pentru menţinerea unui echilibru azotat. Dacă dieta nu conţine cantităţi adecvate de aminoacizi esenţiali, echilibrul azotat nu este menţinut, indiferent de cantitatea totală de proteine alimentare. Aportul caloric adecvat, rezultat din hidrocarbonate şi grăsimi poate „minimaliza“ într-o oarecare măsură procesele de malnutriţie proteică, în timp ce deficienţele proteice sau de alte substanţe nutritive pot complica modelul clinic şi biochimic al bolii. Deprivarea proteică interferează numeroase funcţii, dintre care sînt de subliniat: menţinerea nivelului seric al proteinelor (în special serum-albumine) şi a presiunii oncotice; formarea globinei necesară hemului; sinteza enzimelor și a hormonilor; prezervarea structurii și integrității celulare etc. Aceste perturbări apar numai după o carență *prelungită*. Încercările de a detecta *precoce*, prin metode chimice, malnutriția proteică, sînt încă neconcludente. S-au practicat în acest scop, determinarea nivelului seric al aminoacizilor esențiali și neesențiali, evaluarea excreției hidroxiprolinei, determinarea nivelului seric al transferinei și alte teste. Malnutriția proteică este evidentă (debutează clinic) după *vîrsta* de 4 luni (între 4 luni și 5 ani).

Clinic, simptomele sînt vagi în perioada inițială (precoce): anorexie și apatie, iritabilitate. Pe măsură ce efectele carenței progresează se observă o stagnare a curbei ponderale și *edemele* generalizate (în grade variabile) care pot masca cîtva timp slăbirea. Edemele pot apărea precoce, apariția lor fiind determinată de hipoproteinemie și *stress*-uri, dintre care infecția este cel mai important. De asemenea, diareea poate precede cu puțin timp debutul edemelor. Alte manifestări de retenție hidrosalină (ascită, revărsat pleural) sînt neobișnuite. Fluxul plasmatic renal, rata filtrării glomerulare și funcția tubulară sînt scăzute. Pielea și țesutul subcutanat sînt flasce (turgor flasc). Pielea este uscată, scuamoasă, cu aspect pelagroid. Se observă o pigmentare particulară în regiunile iritate și nu în cele expuse la lumină solară (diferențiere de pelagră) sau o roșeață generalizată (Kwashiorkor: copil roșu). Se notează, de asemenea, vitiligo și descuamări ale pielii. Părul este rar și subțire, lipsit de suplețe, aspru și depigmentat. La copiii cu păr negru acesta devine roșu-cenușiu. Musculatura apare slab dezvoltată, atrofică, lipsită de tonicitate. Infecțiile sînt foarte frecvente și repetate: dermatite, diaree, infestări parazitare. Hepatomegalia este comună și, în unele cazuri, precoce. Bioptic poate fi relevată infiltrație grasă, necroza și fibroza hepatică. Inima este mai mică în stadiile precoce, cardiomegalia survenind tardiv.

Cel mai semnificativ test de *laborator* este scăderea nivelului albuminelor serice, responsabilă, sub un anumit nivel, de edemul nutrițional. Glicemia este scăzută iar curba hiperglicemiei provocate poate fi de tip diabetic. Colesterolemia este scăzută dar valorile revin la normal curînd după începerea tratamentului. Amilaza, colinesteraza, transaminazele, lipaza și fosfataza alcalină serică sînt scăzute. Nivelul acizilor aminați esențiali din plasmă este scăzut în comparație cu acizii aminați neesențiali. Există aminoacidurie crescută. Cetonuria este prezentă în stadiul precoce, dar dispare în stadiile tardive. Excreția urinară a hidroxiprolinei este redusă, în comparație cu excreția creatininei. Se notează hipopotasemie și hipomagnezemie. Activitatea enzimatică pancreatică este redusă. Anemia este comună. Poate fi normo-, micro-, sau macrocitară. Secreția hormonului de creștere este redusă. Instalarea bolii în Kwashiorkor — spre deosebire de marasm — este acută.

Evoluția depinde de precocitatea diagnosticului. Deficitul proteic, la care se adaugă constant și alte carențe (vitaminică, de minerale, hormonală) interferează creșterea generală și a oaselor care este întîrziată, precum și capacitatea perceptuală și de abstractizare. Prin tratament adecvat se poate realiza un cîștig ponderal și statural evident, dar se apreciază că sugarii și copiii care au suferit de malnutriție proteică nu vor egala niciodată în greutate și talie copiii de aceeași vîrstă, constant bine nutriți. Dacă tratamentul este tardiv boala poate evolua letal sau dacă se vindecă, poate avea efecte nefavorabile atît asupra individului cît și a descendenților.

Prevenția include atît măsuri individuale cît și pe plan general, mondial. Acestea din urmă vizează educarea populației în direcția folosirii unei alimentații raționale și eliminarea subdezvoltării economice în unele regiuni ale globului. Aportul dietetic adecvat cantitativ și calitativ, caloric, de proteine, săruri, minerale și vitamine previne majoritatea cazurilor de malnutriție, pentru că formele generate de malabsorbție, anomalii metabolice sau malformații congenitale sînt oricum cu mult mai rare.

Principii de tratament. *Tratamentul* este dietetic în formele *ușoare* și *medii*, vizînd — în limitele toleranței digestive — ajungerea cît mai rapidă la o rație alimentară echilibrată caloric și calitativ-nutrițional. În formele *severe*, tratamentul are două etape. *Prima etapă* impune măsuri energice, imediate (de urgență!) menite să echilibreze hidroelectrolitic și acido-bazic copilul, să corecteze rapid hipoproteinemia (soluții de aminoacizi 20 ml/kg corp), hipoglicemia (soluții glucozate 5—10%) și alte tulburări biochimice, să prevină sau să trateze șocul (dacă există), să restabilească funcția renală, să trateze diareea sau infecțiile extradigestive (dacă există). Cum starea copilului este de multe ori gravă și toleranța digestivă prăbușită, aceste obiective nu pot fi atinse inițial, decît parenteral, prin perfuzie endovenoasă continuă. După atingerea acestui scop (obiectiv), care poate dura mai multe zile, se înlocuiește treptat alimentația parenterală cu cea orală (cîteva zile se administrează concomitent). Realimentarea se începe cu lapte ecremat (Babeurre) sau semiecremat (Eledon, Humana H), cu sau fără adaos oral sau parenteral de hidrolizate de proteină sau mixturi artificiale de aminoacizi. Folosirea exclusivă a hidrolizatelor de proteine poate produce hipoglicemie. Adaosul de grăsimi se va face, de asemenea, treptat sub formă de uleiuri vegetale, mai ușor absorbite decît untul. Lactoza va fi înlocuită cu un monozaharid (glucoză), dacă există intoleranță sau toleranță redusă la acest dizaharid (eventualitate frecventă, atestată de nivelul scăzut al dizaharidazei, constatat prin biopsie intestinală). Dacă este afectată și toleranța la glucoză, aceasta va fi înlocuită cu fructoză sau se va face tratament cu clorură de cromiu (250 µg). Este necesar adaosul de vitamine (inclusiv vitamina A), minerale (în special fier, potasiu și magneziu) și acid folic. Scăderea în greutate cîtva timp după începerea tratamentului nu va fi interpretată ca un insucces dacă existau edeme sau acestea erau inaparente. Scăderea ar putea fi interpretată și ca o redistribuire a apei în diferitele ei compartimente. În perioada de vindecare se constată revenirea la normal a enzimelor serice și intestinale și ameliorarea absorbției intestinale a proteinelor și grăsimilor.

Tratamentul malnutriției severe. Întîmpină dificultăți reale, solicitînd eforturi combinate[1] continui și de lungă durată. Așa cum s-a mai spus, există un grad variabil de malabsorbție secundară deficiențelor funcționale pancreatice și — în special în Kwashiorkor — atrofiei mucoasei intestinale și reducerii activității dizaharidazice. Absorbția hidrocarbonatelor și grăsimilor este deficitară. Intoleranța la lactoză produce diaree și deteriorează și mai mult starea de nutriție. În malnutriția severă există hipoglicemie, hipoproteinemie (în special albumine), cantitate totală de aminoacizi serici (în special esențiali) scăzută, deficiență de proteine purtătoare (agravează hipovitaminozele). Aceste circumstanțe schițează nevoile și toleranțele digestive: aport suficient de glucoză și proteine, dietă cu grăsimi și lactoză în cantitate redusă (inițial lipsită). Cel puțin în prima săptămînă este important să se administreze o cantitate sporită de potasiu (6—8 mEq/kgcorp/zi) întrucît deficiența este mare. În plus, Mg 1—2 mEq/kgcorp/zi.

În *faza acută* copilul prezintă obișnuit diaree, este infectat, are tulburări hidroelectrolitice, hipoglicemie și alte dereglări metabolice. În primele 24—48 de ore (prima etapă) este necesară, de cele mai multe ori, instituirea unei *perfuzii* endovenoase continui avînd ca scop: reechilibrarea hidroelectrolitică, acido-bazică și a altor metabolisme acut perturbate; sccaterea temporară a tubului digestiv din circuitul fiziologic al apei, sărurilor minerale şi alimentelor (este menajată astfel toleranţa digestivă prăbuşită; se instituie o pauză digestivă absolută); terapia intensivă (v. tratamentul toxicozei). După acest interval — în a doua etapă — se trece la *alimentaţia (nutriţia) parenterală* intravenoasă. Pentru nutriţia parenterală de scurtă durată pot fi folosite venele periferice, alternînd locul de perfuzie în fiecare zi. Pentru perfuzii de lungă durată este avantajos ca lichidele să fie perfuzate în vase cu flux mare[1] (lichidele sînt hipertone şi este necesară diluarea imediată pentru evitarea hemolizei, inflamaţiei venelor şi trombozelor)[2]. Soluţiile perfuzate sînt „confecţionate" pe bază de glucoză, hidrolizate de proteină, săruri minerale (sodiu, potasiu, magneziu, calciu) şi vitamine[3]. Nu conţin grăsimi. Pentru a furniza acizi graşi esenţiali şi urme de metale se administrează de rutină plasmă 20 ml/kgcorp de 2 ori pe săptămînă şi fier i.m. Dacă nutriţia parenterală este exclusivă şi de durată mai lungă, trebuie furnizate prin perfuzie 130 ml/kgcorp/zi lichide, 110 calorii/kgcorp/zi şi 4—4,5 g proteină/kgcorp/zi. Înainte şi în timpul rehidratării şi nutriţiei parenterale bolnavul trebuie să fie bine monitorizat. Hiperhidratarea şi încărcarea cu sodiu vor fi atent evitate căci pot precipita insuficienţa cardiacă (funcţia cardiacă şi renală sînt alterate). Glucoza administrată în cantitate mare reduce riscul hipoglicemiei (dacă aceasta nu se face sub formă de perfuzie, se va administra suplimentar glucoză sau dextroză în apă, oral, între mese). Vor fi tratate infecţiile, folosindu-se antibioticele cele mai puţin toxice.

---

[1] Se recomandă formarea unor echipe constituite din medic pediatru, asistentă de pediatrie, asistentă socială, dietetician, specialist în fizioterapie și terapie recreațională. În cursul internării, mama va primi o instrucție nutrițională (inclusiv demonstrații de preparare a alimentelor).

Reabilitarea nutriţională, fizică şi *psihică* este iniţiată după depăşirea fazei acute. În această fază începe tratamentul dietetic. Principiul de bază este furnizarea unor cantităţi adecvate de proteine şi calorii, menajîndu-se concomitent toleranţa digestivă precară. Se începe de obicei cu un preparat de lapte degresat sau semidegresat (babeurre, Eledon), bogat în proteine (Eledon, Dispacid, Caseolact), sărac sau lipsit în lactoză (Dispacid, Caseolact), în cantităţi, crescute progresiv prin tatonare, şi înlocuind treptat dieta de pectine. În primele cîteva zile, dieta de proteine şi calorii poate fi menţinută la 50% din nevoi, pentru a ajunge, după aproximativ o săptămînă de la iniţierea alimentaţiei orale, la un aport de 120 de calorii/ /kgcorp/zi. Se poate creşte ulterior cantitatea de alimente pînă la 5 g proteine/kg corp/zi, 15—18 (20) g glucide/kgcorp/zi şi 180—200 calorii/kgcorp/zi (exprimate la greutatea actuală)[4]. Dacă se foloseşte lapte fără grăsimi (Caseolact, de exemplu) va fi adăugat progresiv ulei vegetal (de obicei, după 7—10 zile de dietă, începînd cu 0,5 ml/zi) pînă la 2—3 ml/kgcorp/zi. În Kwashiorkor rezultatele pozitive se obţin mai greu decît în marasm (după 10–14 zile), din cauza anorexiei. Dieta va fi suplimentată cu vitamine şi fier. La sugarii mai mari se poate ajunge la o sursă mixtă de proteine (lactată şi din carne).

---

[1] Este cateterizată vena cavă superioară, prin jugulara externă.

[2] În unităţi cu posibilităţi tehnice limitate se va practica perfuzia pe vene periferice pentru nutriţie parenterală exclusivă, de scurtă durată, după care se face o nutriţie mixtă, enterală şi parenterală.

[3] Pentru perfuzii în vene centrale se poate prescrie: Dextroză sol. 50% 500 ml, Aminofuzin sol. 5% 1 000 ml, NaCl sol. 5% 68 ml, KCl, 2 mEq/ml 17 ml, Fosfat de potasiu 2 mEq/ml 3 ml, Sulfat de magneziu sol. 10% 1 ml, Calciu gluconic sol. 10% 15 ml, Aqua Mephyton 0.2 mg/ml 1.5 ml, Polivitamine injectabile. Cele 250 g glucoză furnizează 1 000 calorii iar hidrolizatul de proteină 200 de calorii. Alţi autori recomandă o soluţie compusă, la 1 000 ml, din 750 ml hidrolizat de proteină 5% în 5% dextroză şi 250 ml dextroză 50%. La această soluţie se adaugă Na 20 mEq/l, K 4 mEq/l, Cl, 7.5 mEq/l, Ca 10 mEq/l, Mg 10 mEq/l şi vitamine. Soluţia conţine 800 calorii/l şi proteine 37,5 g/l. Se prescrie în cantitate de 2500 ml/m². Aceste soluţii pot fi administrate în deplină siguranţă numai în vene centrale. În venele periferice sînt preferate soluţii de glucoză 5—10% şi hidrolizat de proteine în sol. 5%, 20—30 ml/kg. corp, aportul caloric şi de proteine fiind însă insuficient.

[4] Trebuie asigurate minimum 150 calorii pentru fiecare gram de azot din alimentaţie (respectiv pentru fiecare 6 g de proteină).

În distrofia edematoasă (Kwashiorkor) primul semn de ameliorare este revenirea apetitului. Ulterior edemele diminuă sau dispar; copilul scade iniţial în greutate[1] apoi staţionează pentru ca în următoarele 2 săptămîni să crească lent. În marasm singurul indicator obiectiv al ameliorării este creşterea ponderală, care începe în mod obişnuit după o săptămînă de tratament dietetic. Iniţial creşterea ponderală înregistrează o rată mult mai rapidă decît la copiii normali.

Prognosticul copiilor trataţi pentru malnutriţie în primul sau primii ani de viaţă este rezervat. Pot fi înregistrate efecte negative tardive asupra dezvoltării fizice şi mintale deşi există dovezi că reabilitarea activă nutriţională, fizică şi psihică poate înlătura complet aceste efecte (în acest scop, scurta perioadă de spitalizare va fi considerată numai începutul unui efort îndelungat de reabilitare).

---

[1] Faza staţionară corespunde retrocedării edemelor, concomitent cu formarea de noi ţesuturi (balanţă azotată pozitivă). În această fază se începe *fizioterapia* şi *terapia recreaţională*.

Capitolul V

BOLI DE PIELE

BOLILE DE PIELE ALE NOU-NĂSCUTULUI

A. **Tranzitorii.** Includ un grup de afecţiuni care nu necesită nici un tratament dar a căror recunoaştere permite recomandarea unor sfaturi adecvate pentru părinţi.

TABELUL 40

Termeni dermatologici

LEZIUNI PRIMARE			LEZIUNI SECUNDARE		
Denumire	Definiţie	Exemple	Denumire	Definiţie	Exemple
Macule	Orice modificare de culoare, plată, circumscrisă pe piele.	Albe: vitiligo; brune: pete *„café au lait“*; roşii: peteşii.	Scuame	Fine foi uscate, ale celulelor epidermice, cheratinizate (stratul cornos).	Psoriazis; ihtioze.
Papule	Proeminenţe dure cu diametrul mai mic de 1 cm, cu vîrf punctiform, rugos sau neted.	Acnee; negi; psoriazis.	Lichenificare	Îngroşare uscată, scorţoasă a pielii, cu linii adînci şi o suprafaţă lucioasă (prin frecarea cronică a pielii).	Dermatită atopică; eczemă
Vezicule	Leziuni circumscrise, proeminente, cu lichid clar; diametrul $<$ 1 cm.	Herpes simplex.	Eroziuni	Zone umede, circumscrise, uşor deprimate reprezentînd baza unei vezicule rupte.	Arsuri; eritem multiform
Bule	Leziuni circumscrise, proeminente, cu lichid seros; diametrul $>$ 1 cm.	Eritem multiform bulos; dermatoze buloase.	Cruste	Exsudat uscat al plasmei la nivelul pielii, urmînd unei dermatite acute	Impetigo; dermatită de contact.
Pustule	Vezicule cu conţinut purulent.	Foliculită; acnee.	Fisuri	Rupturi lineare ale pielii cu extensie din epiderm în derm.	Cheilită lineară.
Noduli [1]	Mase profunde, cu margini imprecise care ridică epidermul supraiacent.	Tumori; granulom inelar.	Cicatrice	Zonă plană, proeminentă sau deprimată, de înlocuire fibroasă a dermului ori a ţesutului subcutan.	Cicatricele din acnee; arsuri.
Plăci Placarde	Arii dure, bine circumscrise, cu diametrul $>$ 1 cm; suprafaţă netedă.	Psoriazis			

---

[1] Dacă la palpare se mobilizează odată cu pielea sînt intradermici; dacă pielea se mobilizează deasupra, sînt subcutani.

Nevii capilari constau din leziuni maculoase de culoare roză sau roşie purpurie, cu evoluţie variabilă, situate pe gît, ceafă, pleoape şi la nivelul glabelei. Leziunile pleoapelor dispar spre sfîrşitul primului an de viaţă, cele de la nivelul glabelei şi cefei, ceva mai lent.

Cutis marmorata se caracterizează prin marmorarea tegumentelor în cursul expunerii la frig şi reflectă imaturitatea sistemului neurovascular la această vîrstă.

Milia apare la 40% dintre nou-născuţi, sub forma unor mici perle albe, cît o gămălie de ac, localizate pe nas, obraji, frunte. Histologic: chiste epidermale superficiale pline cu un material cheratinos. Corespondentul lor oral este denumit „perlele lui Ebstein" şi sînt chiar mai comune decît milia facială. Dispar în cîteva săptămîni, fără tratament. O persistenţă îndelungată poate sugera asocierea cu sindromul orofaciodigital sau cu hipotricoza Marie-Unna.

Acneea nou-născuţilor este o veritabilă acnee vulgară, cu leziuni tipice (comedoane, papule eritematoase şi pustule) pe frunte, obraji şi bărbie. Leziunile pot fi prezente la naştere dar de obicei nu apar înainte de vîrsta de 3–5 săptămîni. Rezoluţia este spontană, după o perioadă de 6 luni–1 an. Nu necesită tratament. Rareori poate fi expresia unui sindrom de virilizare.

Eritemul toxic: v. capitolul III.

B. Infecţiile nou-născutului: v. capitolul III.

INFECŢIILE PIELII LA SUGAR ŞI COPII

După perioada neonatală cele mai frecvente infecţii sînt provocate de stafilococul grupa 2 sau de streptococul beta-hemolitic grupa A. Infecţiile cu alţi germeni (pseudomonas-aeruginosa, mycobacterium tuberculosis etc.) sînt neobişnuite. În piodermitele secundare stafilococul sau streptococul infectează o largă gamă de leziuni cutanate preexistente (dermatită atopică, dermatită de contact, seboreică, eczeme); această eventualitate va sta permanent în atenţia medicului.

Infecţii streptococice şi stafilococice

Impetigo contagios. Este o infecţie superficială a pielii, provocată de streptococul beta-hemolitic grupa A sau de stafilococul auriu hemolitic coagulazo-pozitiv. Cele mai precoce leziuni sînt veziculele; conţinutul veziculelor se tulbură rapid; veziculele se rup şi se formează cruste galbene neaderente, înconjurate de eritem. Leziunile individuale variază în dimensiuni de la cîţiva mm la cîţiva cm şi au tendinţa de a evolua excentric; se formează cercuri sau formaţiuni serpiginoase. Infecţia apare mai ales pe faţă şi mai puţin obişnuit pe membre şi trunchi. Înlăturarea crustelor lasă o suprafaţă umedă din care bacteriile pot fi izolate cu uşurinţă. Boala este autoinoculabilă. Morfologia leziunilor nu diferă în funcţie de agentul etiologic, dar streptococul produce mai frecvent limfadenopatii. Tipul fagic al stafilococului, atît în impetigo-ul pur cît şi în cel mixt, aparţine cel mai frecvent grupei 2 (tipul 71). În leziunile precoce se întîlneşte mult mai probabil streptococul pe cînd în cele vechi se izolează de obicei stafilococul ceea ce sugerează că acesta este adesea un invadator secundar. Titrul ASLO crescut poate fi găsit astfel la bolnavii cu impetigo stafilococic care nu au nici istoric şi nici exsudat faringian pozitiv pentru streptococ. Streptococii din grupa A din leziunile de impetigo conduc frecvent la apariţia unei glomerulonefrite, aceasta putînd surveni şi după dermite eczematoase suprainfectate. Tulpinile nefritigene aparţin unor serotipuri diferite de acelea care produc faringită şi nefrită consecutivă. Glomerulonefrita secundară infecţiilor cutanate are o incidenţă de vîrf vara tîrziu pe cînd nefrita consecutivă anginei streptococice apare mai ales iarna şi primăvara. Histopatologic, indiferent de etiologie, streptococică sau stafilococică, există acelaşi tip de veziculă subcornoasă epidermică; lichidul veziculelor este foarte bogat în polimorfonucleare. Există inflamaţie perivasculară şi dilataţia capilarelor din stratul superior al dermului.

Ca *tratament* se vor administra antibiotice pe cale sistemică, penicilina fiind antibioticul de elecţie. Se va prefera o penicilină semisintetică deoarece peste 50% din stafilococii găsiţi în infecţiile pielii sînt rezistenţi la penicilină G. Crustele vor fi îndepărtate cu blîndeţe, cu o compresă înmuiată într-o soluţie de hexaclorofen, soluţie D'Alibour sau rivanol 1‰, după care se va aplica o pomadă cu bacitracină şi neomicină (Negamicină B) ori o pudră sicativă conţinînd eritromicină (*Rp. Talc*, oxid de zinc, amidon aa 15 g, acid boric 5 g, eritromicină 0,5—1 g, ext., de 3 ori pe zi). Pentru a preveni autoinocularea aceleaşi măsuri vor fi luate pentru spălarea mîinilor şi se va aplica negamicină B sub unghii.

Ectima este o infecţie piogenică superficială a pielii, provocată fie de stafilococi fie de streptococi, afectînd atît epidermul cît şi dermul şi lăsînd cicatrice după vindecare. Leziunea primară este o pustulă care se rupe după cîteva zile. De obicei, bolnavul este examinat cînd deja au apărut crustele. Acestea sînt aderente la periferie şi după înlăturare lasă o mică ulceraţie. Leziunile pot fi multiple şi de diferite dimensiuni de la 0,5 la 2 cm. În cîteva săptămîni se vindecă, lăsînd o cicatrice cu marginea hiperpigmentată. Sînt situate mai frecvent pe gambe. Boala este contagioasă şi autoinoculabilă. Diferă de impetigo prin ulceraţia superficială a epidermului şi prin afectarea dermului. La periferia ulceraţiei vasele epidermice sînt dilatate şi frecvent trombozate în vecinătatea centrului. Sub epiteliul degenerat, ţesutul conjunctiv poate fi necrozat şi conţine numeroase leucocite polimorfonucleare.

Foliculita este o infecţie *superficială* a foliculului pilos, reprezentată clinic prin multiple pustule situate în jurul foliculului. Infecţia individuală este autolimitată şi, dacă nu sînt gratate şi rupte, leziunile se usucă şi se acoperă de cruste. Din cauza pruritului, crustele sînt rupte şi infecţia diseminează.

Furunculul se defineşte ca o infecţie stafilococică *profundă* a foliculului pilos; inflamaţiei iniţiale îi succede necroza zonei centrale cu lichefiere şi drenaj spontan. Poate fi unic sau multiplu. Apare oriunde există foliculi piloşi dar mai ales pe fese, extremităţi şi scalp. Infecţiile din porţiunea centrală a feţei sînt ameninţătoare de viaţă din cauza riscului de tromboză a sinusului cavernos. Recurenţa prin autoinoculare este un fenomen obişnuit.

Hidradenita supurată este o infecţie stafilococică acută a glandelor sudoripare, localizată axilar, inghinal şi perigenital, la nivelul sînilor, perianal şi în regiunea fesieră. Este mai frecventă în perioadele pre- şi postpubertare. Infecţia apare cel mai frecvent în axilă şi adesea este confundată cu furunculoza. Se poate croniciza, formînd sinusuri şi traiecte intercomunicante, cu cicatrice profunde consecutive.

Leziunile izolate ale *anexelor pielii* (furuncul, hidradenită) vor fi *tratate* prin aplicare de căldură locală umedă (comprese cu apă sau apă sărată) pentru a grăbi localizarea (delimitarea) şi drenarea colecţiei. Sînt indicate antibiotice aplicate local; pe cale generală se recomandă antibiotice numai pentru leziunile situate în partea centrală a feţei (Oxacilină, eritromicină, penicilină G). Cînd apare fluctuenţa, se practică incizia şi drenajul chirurgical (intervenţia chirurgicală este contraindicată înainte de localizare din cauza posibilităţii de diseminare a stafilococilor). În infecţiile recurente se vor cerceta cauzele sistemice favorizante posibile (boli imuno-deficitare, diabet zaharat, limfoame, boli renale) şi vor fi depistaţi şi trataţi purtătorii de stafilococ din familie sau anturaj (examenul secreţiilor nazo-faringiene, tiparea stafilococilor). Aceştia vor folosi un săpun cu hexaclorofen sau alt antiseptic (Tego, Dettol etc.), sau îşi vor spăla mîinile cu alcool 70%. Se recomandă de asemenea aplicarea în vestibulul nazal, sub unghii şi perianal, timp de 14 zile, de 4 ori pe zi, a unui unguent cu neomicină şi bactracină (Negamicină B).

Vaccinarea şi administrarea anatoxinei stafilococice nu sînt unanim recunoscute ca eficace. Se recomandă o igienă riguroasă a pielii, cu spălarea atentă a zonelor învecinate leziunilor. Bolnavii trebuie sfătuiţi să nu folosească prosopul şi lenjeria de baie a celorlalţi membri ai familiei. Se contraindică ferm exprimarea între unghii („stoarcerea“) conţinutului leziunilor, în special la nivelul feţei, din cauza riscului diseminării infecţiei.

Paronichia streptococică sau stafilococică este favorizată de sugerea degetelor sau, la copilul mare, de roaderea unghiilor. Compresele umede aplicate local sînt, de obicei, eficace. La nevoie se practică incizia şi drenajul chirurgical. Vindecarea se produce în 5—10 zile. Persistenţa leziunilor dincolo de această perioadă sugerează etiologia candidiazică.

Celulita este o inflamaţie acută a pielii şi ţesutului subcutanat asociată frecvent cu limfangita marcată. Este produsă de streptococul hemolitic din grupa A şi mai rar de stafilococul auriu. Diagnosticul diferenţial se face cu erizipelul care este însă net delimitat de pielea sănătoasă, are evoluţie autolimitată şi se vindecă în 7—10 zile. Celulita evoluează extensiv, putînd induce septicemia.

Tratamentul se începe precoce cu penicilină G în doze medii sau mari sau dicloxacilină 50 mg/kg. corp/zi, timp de 10 zile. Cînd în etiologie este incriminat Haemophilus influenzae se administrează ampicilină 150 mg/kg. corp/zi în 4—6 prize i.v., iniţial, apoi i.m. timp de 7—10 zile.

Infecţii cu Pseudomonas

În septicemiile cu Pseudomonas aeruginoasa leziunile cutanate constau în pustule galben-verzui, cu o zonă de eritem în jur, apărute adesea brusc. Pustulele conţin un material mucoid, cu miros caracteristic de fructe (sau flori de tei); în stadiul următor devin necrotice, lăsînd o ulceraţie care se lărgeşte lent. Uneori apar de la început leziuni necrotice mari produse de endotoxina germenului.

Infecţii fungice

Cele mai frecvente micoze cutanate sînt produse de dermatofiţi, paraziţi criptogamici din clasa ciupercilor. Caracterizate prin contagiozitate mare, unele afectează numai epidermul şi anexele pielii, altele—cele care eliberează toxine şi au ca gazdă naturală animalele sau solul, cum ar fi M. Canis, T. Verrucosum— produc dermatite.

Tinea capitis. *Etiologie.* există, forme cu transmitere interumană (M. audouinii; M. tonsurans; T. violaceum; T. sulfureum; T. schönleini) şi forme transmise de la animale (M. canis; T. mentagrophytes; T. verucosum) sau prin intermediul gunoiului sau reziduurilor de pe sol (M. gypseum).

Manifestări clinice. Leziunile variază de la scuame şi arii circumscrise, similare seboreei, pînă la zone de alopecie cu părul rupt. În general, infecţia este asimptomatică dar poate apărea (în Kerion) o reacţie inflamatorie severă care reprezintă o hipersensibilizare a gazdei faţă de toxinele parazitului. T. schönleini produce un răspuns tipic al gazdei -favus- caracterizat prin miros specific de şoarece şi cruste galben-brune. Apar cicatrice şi alopecie definitivă.

Diagnostic. Examenul scalpului cu lampa Wood este o metodă *screening* la copiii cu infecţii suspecte. Numai M. audouinii şi M. canis răspund printr-o fluorescenţă tipică, alb-verzuie. Perii infectaţi cu T. schönleini produc o fluorescenţă variabilă pe cînd alţi tricofitoni nu sînt fluorescenţi. După întrebuinţarea unor medicamente pot apărea fluorescenţe fals-pozitive sau fals-negative. Este necesar, pentru diagnosticul pozitiv, examenul microscopic direct al firelor de păr bolnave, într-o soluţie de hidroxid de potasiu 10% sau în clorolactofenol. Pentru identificarea speciei se indică efectuarea de culturi.

Diagnosticul diferenţial se face cu alopecia areata, tricotilomania, monilethrix şi căderea părului prin alte leziuni inflamatorii.

Tratament. Griseofulvina este antibioticul activ faţă de toate speciile de dermatofiţi; doză: 20 mg/kg. corp/zi. timp de 7—10 zile; rareori este necesar ca doza să fie dublată sau cvadruplată. Tratamentul local nu este. probabil. necesar dar aplicarea unui unguent antimicotic (acid benzoic 12% şi acid salicilic 6%) este recomandată. Pentru aprecierea eficienţei tratamentului este necesar ca rezultatele culturilor şi examenul microscopic direct să fie negativ.

Tinea corporis. *Etiologie:* Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton. Infectarea se face prin contact cu animale sau persoane bolnave. La *examenul clinic* se constată existenţa unor leziuni rotunde sau ovale şi descuamare eritematoasă care se extinde în periferie şi se clarifică în centru. Marginile sînt intens inflamate, putînd fi însoţite de vezicule. *Examenul microscopic* direct al scuamelor din periferia leziunilor serveşte la diferenţierea infecţiei micotice de pitiriasis rosea, eczema numulară, pitiriasis alba, psoriazis şi de dermatita seboreică. *Tratament:* aplicare locală de medicamente antimicotice (acid benzoic 6%, acid salicilic 3%; Buclosamid simplu sau Buclosamid P soluţie, unguent sau spray Tego). Dacă tratamentul local este insuficient se va asocia şi griseofulvină 20 mg/kg. corp/zi. per os. timp de 10—14 zile.

Tinea cruris (epidermofiţia inghinală) este rară la preadolescent. Mai frecvent este determinată de E. floccosum şi T. rubrum. Leziunile cutanate sînt similare leziunilor din Tinea corporis. Infecţia este localizată pe faţa internă a coapselor şi pe tegumentele scrotale. *Diagnosticul diferenţial* se face cu psoriazis-ul, dermatita seboreică şi neurodermita localizată.

Tratamentul este local (ca în Tinea corporis).

Tinea pedis (epidermofiţia interdigitală) reprezintă infecţia suprafeţelor intertriginoase dintre degetele de la picioare şi a regiunii plantare, provocată de E. floccosum, T. rubrum şi T. interdigitale. Poate apărea şi la preadolescenţi dar cel mai frecvent apare la adolescent şi la adult. Leziunile constau în macerarea şi fisurarea tegumentelor interdigitale, alături de existenţa unor vezicule de dimensiunea unei gămălii de ac, grupate pe suprafaţa plantară. Candidiaza şi *erythrasma interdigitale* pot produce aspecte similare. Examenul microscopic direct al leziunilor serveşte diagnosticului diferenţial. Ţesuturile infectate cu erythrasma (nocardia) vor produce o fluorescenţă roşie, caracteristică la examenul cu lampa Wood. Se indică acelaşi tratament ca in *Tinea corporis*.

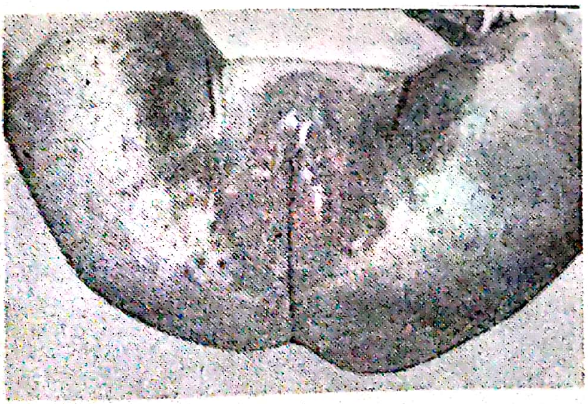
Tinea versicolor (pitiriasis versicolor) este o infecţie fungică cronică, superficială, benignă, provocată de Malassezia furfur. Cel mai frecvent se întîlneşte la adulţii din zonele temperate dar este frecventă şi la grupele tinere în zonele tropicale. În stratul cornos al pielii se constată existenţa a numeroase micelii scurte şi spori. *Tabloul clinic* se caracterizează prin leziuni maculopapuloase, pigmentate sau hipopigmentate, dispuse sub forma unor pete mici sau în arii largi, confluente, cu o descuamare inaparentă demonstrabilă printr-o uşoară zgîriere. Infecţia apare mult mai frecvent la nivelul trunchiului dar poate afecta de asemenea gîtul, faţa şi rădăcina membrelor. La sugari există tendinţa de a se dezvolta la nivelul feţei şi zonelor acoperite de scutece. *Epidemiologic* infecţia nu este bine cunoscută, dar există o susceptibilitate familială accentuată prin corticoterapie, boală Cushing, hiperadrenalism iatrogen. *Diagnosticul diferenţial* se face cu pitiriasis alba, vitiligo, dermatita seboreică, de care se deosebeşte prin frecvenţa microorganismelor la examenul microscopic direct al scuamei în hidroxid de potasiu. *Tratamentul* are în vedere că orice preparat cu reputaţie antimicotică este eficace, dar recurenţa este obişnuită. Se recomandă Buclosamid sub toate formele de prezentare sau un unguent care conţine 2% acid salicilic şi 5% acid benzoic în 20% apă distilată, aplicat o dată sau de două ori pe zi. Se recomandă continuarea tratamentului local încă 2 luni după dispariţia leziunilor cutanate.

Candidiazele (Moniliazele). Pot provoca infecţii ale mucoasei bucale (stomatite), unghiilor (paronichia) sau vaginului (candidiaza mucoaselor), intertrigouri (candidiaze cutanate) şi, uneori, infecţii sistemice. Stomatita este comună la nounăscut, la sugarii distrofici, bolnavi sau chiar sănătoşi, şi după tratamente cu antibiotice; după această vîrstă nu mai este semnalată la indivizii sănătoşi. Infecţiile sînt provocate de: Candida albicans, Candida tropicalis, Candida guilliermondii, Candida stellatoidea, şi Candida paropsilosis. La copiii cu boli debilitante (avitaminoze, hipoparatiroidism, hipoadrenalism, acrodermatită cronică enteropatică, boală granulomatoasă cronică, boală Letterer-Siwe) leziunile pot fi întinse şi persistente. Apariţia bolii poate fi favorizată şi de uscăciunea mucoaselor şi tegumentelor, de umezeală locală ori ambientală excesivă cu macerarea tegumentelor, de leziuni eczematoase, corticoterapie, imunosupresoare, malnutriţie, hemopatii maligne, diabet zaharat şi arsuri întinse.

Clinic, boala debutează ca un intertrigo banal în regiunea fesieră şi inghinocrurală. Pielea este roşie, lucioasă, uneori acoperită de un strat albicios (fig. 23). La periferie apare un „guleraş“ de descuamare, caracteristic. Netratate leziunile se extind pe faţa internă a coapselor ori la nivelul regiunii pubiene, fesiere şi lombosacrate, devenind papule eritematoase şi confluînd în placarde. Este posibilă generalizarea sub forma unei eritrodermii cu candida, tip Leiner. Moniliaza genitocrurală, fesieră, axilară şi ombilicală se caracterizează prin leziuni precis delimitate, eritematoase, umede, cu pustule satelite superficiale, diseminate, a căror prezenţă poate conduce la confuzia cu piodermita. Pentru *diagnostic diferenţial* este necesar examenul microscopic direct sau prin culturi pe mediul Sabouraud.

Tratament: spălarea suprafeţelor afectate cu clorură de banzalkonium 1 : 5 000, de 3 ori pe zi, urmată de aplicarea locală a unei creme sau paste conţinînd stamicin (nistatin) sau amphotericim B (preparatele conţinînd nistatin sau stamicin conţin 500 000 u./10—20 ml excipient).

Fig. 23. Candidiază cutanată.



Infecţiile paronichiale se caracterizează prin eritem şi edem al suprafeţei paronichiale şi apariţia unor linii orizontale la nivelul unghiilor după citeva luni de la instalarea infecţiei. Este intîlnită cel mai frecvent la nivelul policelui, la sugari şi copii care îşi sug sau rod degetele. Infecţia paronichială micotică trebuie diferenţiată de cea stafilococică.

Tratamentul constă în umezirea degetelor infectate în clorură de benzalkonium 1 : 5 000, urmată de aplicarea unei soluţii de acid salicilic în alcool 30%. Policele bolnav va fi protejat împotriva sugerii. Se mai poate administra local Haloprogin sau Halotex. Cînd este afectată şi unghia se recomandă, ca şi în cazul afectării părului, griseofulvină în doză de 10—20 mg/kg. corp. medicaţia topică antifungică nepătrunzînd în concentraţie suficientă. Absorbţia griseofulvinei în tractul gastro-intestinal este accentuată de alimentele grase, aşa incit se recomandă administrarea medicamentului cu lapte sau cu îngheţată, dacă la virsta copilului este permisă.

Infestări parazitare

Pediculoza. În practica pediatrică prezintă importanţă numai pediculoza pielii capului. Este o infestare cronică a scalpului şi uneori a pleoapelor, cu pediculus humanus, varietatea capitis. Parazitul se hrăneşte cu sînge şi, în absenţa gazdei, moare în 2—3 zile. Ouăle (popular: „lindini“) sînt aglutinate de-a lungul firului de păr şi ajung la maturitate în 2—3 săptămîni. Leziunile pielii sînt minime la început, constînd în mici zone eritematoase la locul hrănirii. Expuneri repetate conduc la sensibilizare şi la apariţia unor papule inflamatorii la locul înţepăturii urmate de un prurit intens, infecţie secundară şi limfadenopatie cervicală posterioară şi occipitală. În caz de piodermită a scalpului se va avea în vedere şi posibilitatea ca factorul iniţial să fie pediculoza. Examinarea celorlalţi membri ai familiei este obligatorie.

Tratament. Se recomandă administrarea locală a unei emulsii de 2% benzil-benzoat şi 20% benzocaină sau gama benzen-hexaclorid.

Se poate întrebuinţa şi DDT sub formă de pomadă 3—5% sau cu talc, aplicate seara şi urmate de pieptănarea părului în cursul dimineţii, pentru înlăturarea paraziţilor morţi şi a lindinilor. Acestea din urmă pot fi de asemenea distruse prin spălare cu oţet.

Scabia. Este o dermatoză parazitară contagioasă, pruriginoasă, provocată de Sarcoptes scabiei —varietatea hominis, parazit animal artropod. Leziunile caracteristice sînt reprezentate de şanţul acarian şi papulo-vezicula perlată. Petele urticariene, escoriaţiile, piodermitele diverse (uneori limfagite, flegmoane, şi adenopatii supurate) sînt considerate leziuni accesorii. Locurile de predilecţie sînt spaţiile interdigitale, mîinile, coatele, regiunea axilară, genitală şi fesieră, plantele şi, la sugari, faţa. În general, faţa (exceptînd sugarii) şi spatele sînt respectate.

Histopatologie. Leziunile sînt situate în stratul cornos. După sensibilizare apare o reacţie inflamatorie cu edem intracelular şi formare de vezicule în stratul spinos. Există dilataţie vasculară, infiltraţie perivasculară şi edem al porţiunii superioare a dermului.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe existenţa pruritului nocturn şi a leziunilor localizate caracteristic, patognomonice fiind şanţul acarian şi leziunile papuloveziculoase.

Diagnosticul diferenţial se face cu pediculoza (escoriaţii cu topografie caracteristică), cu urticaria şi prurigo. Examenul microscopic (imersie ori hidroxid de potasiu 10%) al prelevatului din papule ori din şanţurile intacte confirmă diagnosticul. *Tratament:* betanaftol pomadă 1—2%, DDT pomadă 3—5% şi sulf precipitat 10% sub formă de pomadă, aplicate local. Se recomandă tratarea simultană a tuturor membrilor familiei.

Urticaria papulară (lichen urticatus, prurigo strofulus) apare sub forma unei erupţii papulo-veziculoase cronice sau recurente, provocate de sensibilizarea la polipeptidele salivare injectate prin înţepăturile provocate de purici, căpuşi, păduchi, ţînţari şi ploşniţe. Primele înţepături nu declanşează boala. Abia după 10 zile, timp în care s-a produs sensibilizarea, apar leziunile de urticarie papulară, după alte înţepături. Repetarea înţepăturilor conduce cu timpul, în cîţiva ani, la o desensibilizare spontană şi de aceea boala dispare către vîrsta de 7 ani. Erupţia asociată cu înţepături de purice apare cu o distribuţie centrifugă caracteristică, în cursul lunilor de vară.

Histopatologic: edem intercelular, formare de vezicule, vasodilataţie şi infiltraţie perivasculară cu eozinofilie, histiocite şi limfocite în dermul mijlociu şi inferior. Leziunile cutanate sînt bifazice. Prima fază, evanescentă, este urmată de o papulă sau papuloveziculă inflamatorie extrem de pruriginoasă. Gratajul conduce la apariţia de escoriaţii care se infectează secundar. Cele mai multe leziuni sînt situate la nivelul extremităţilor.

Diagnosticul diferenţial se face cu varicela, piodermitele, pediculoza şi scabia.

Tratamentul constă din: determinarea sursei infestaţiei şi eliminarea ei, măsuri de dezinfecţie a locuinţei şi a animalelor sau păsărilor parazitate. În cazuri rebele este utilă schimbarea mediului. Simptomatic, pruritul va fi combătut prin aplicarea locală a unuia din următoarele medicamente: ultralan, fluocinolon acetonid sau similare, pastă cu apă la care se pot asocia Mentol 1%, Alcool 70°—25%; talc mentolat 1%. De asemenea se vor administra antihistaminice: feniramin 2 mg/kg. corp/zi; Romergan 1—2 mg/kg. corp/zi. Periactin (Peritol sau cyproheptadin hidrocloric) în doză de 0,25 mg/kg. corp/zi (sirop 5 ml = 2 mg, o tabletă = 4 mg). Nu este necesar nici un regim, restricţiile alimentare neavînd vreun rol verificat în practică deşi pare probabilă o polisensibilizare, inclusiv faţă de unele alergene alimentare.

DERMATOZE ALERGICE

Dermatita de contact este cea mai frecventă dermatită la copiii între 2 şi 12 ani (la sugari este mai frecventă dermatita atopică). *Reacţia inflamatorie acută a pielii* poate fi produsă la primul contact (în special cu substanţe chimice) la toţi subiecții expuși sau numai la persoane anterior sensibilizate. La nivelul zonelor de contact (mîini, față sau alte regiuni expuse) apar leziuni maculo-papulo-eritematoase sau veziculoase, de aspect urticarian, foarte pruriginoase. Gratajul contribuie la răspîndirea „contactanților“ și în alte zone, inițial neexpuse. Agenții cauzali, excluzînd medicamentele, sînt articole de îmbrăcăminte, frunze de viță de vie și de iederă, primule etc., alergene aeropurtate (fracțiunea eter solubilă), jucării, cosmetice și chimicale, prin intermediul hainelor și pantofilor.

Histopatologic există edem intercelular, vezicule intraepidermale, exocitoză, infiltrat perivascular. O reacție de iritație primară diferă de una alergică prin migrarea leucocitelor polimorfonucleare în epiderm și vezicule în prima și a limfocitelor în a doua. Răspunsul pielii la contactul cu alergenul depinde de intensitatea sensibilizării, variind de la eritem la formarea de vezicule.

Diagnosticul diferențial se face cu eczema numulară și reacțiile de fotosensibilitate. Circumstanțele instalării și răspunsul la testări stabilesc agentul cauzal.

Tratamentul vizează înlăturarea contactului. Corticosteroizii administrați local sau sistemic reduc cel mai eficient reacția inflamatorie. Cele mai bune rezultate se obțin cînd administrarea precede apariția veziculelor. Local se va aplica un unguent conținînd hidrocortizon azotat 0,5—1%. Tratamentul sistemic este indicat numai în dermatitele întinse, în doze terapeutice uzuale, timp de 5—7 zile, fără riscul recurenței dacă a fost înlăturat contactul cu alergenul. Spălarea minuțioasă a pielii cu apă și săpun în primele minute de la contact previne dermatita. Copiii afectați vor fi instruiți în vederea recunoașterii și evitării frunzelor de viță de vie și iederă. Desensibilizarea prealabilă este recomandabilă în cazul alergenelor cu caracter sezonier.

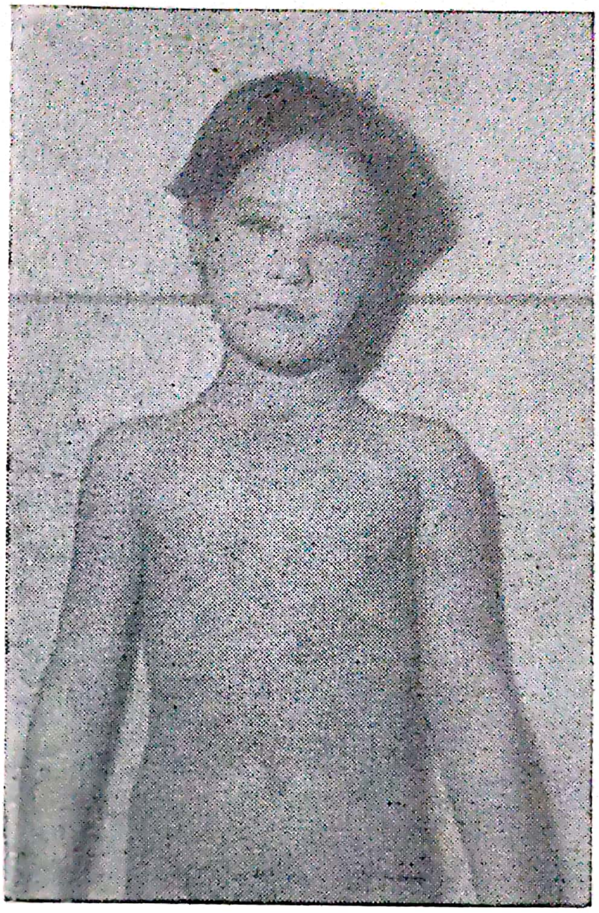


Fig. 24. Urticarie generalizată. Edem alergic al feței.

Urticaria este unul din cele mai frecvente sindroame cutanate în pediatrie. Se caracterizează prin apariția de leziuni papuloase, proeminente, bine delimitate, de dimensiuni variabile, colorate în roșu (în întregime sau numai în periferie centrul fiind alb-porțelaniu), pruriginoase. Urticaria poate fi localizată sau generalizată (fig. 24). Apare brusc și sugerează aspectul înțepăturilor de urzică. Leziunile sînt tranzitorii, putînd dispare în 48 de ore dar în mod obișnuit apar altele noi, izolate sau în valuri. Cînd fenomenele persistă mai mult de 6—8 săptămîni se vorbește convențional de urticarie cronică.

Histopatologic există edem în corionul superior datorat vasodilatației și creșterii permeabilității capilare. În urticaria gigantă (edemul angioneurotic) fenomenele se petrec în straturile profunde, subcutanat și în alte țesuturi. Sînt afectate căile respiratorii și tubul digestiv. Distincția între urticarie și edemul angioneurotic este adesea neclară, leziunile părînd să difere numai prin profunzimea țesutului implicat. Se apreciază că mai mult de

20% din populaţie a prezentat urticarie în antecedente (E. Ellis). Sexul feminin pare mai frecvent afectat.

Fiziopatologie, urticaria reprezintă expresia clinică a conflictului — care se petrece în derm—dintre antigeni şi anticorpii IgE fixaţi pe mastocite. Agentul vasoactiv cel mai des implicat este histamina dar şi alte peptide vasoactive (kininele) potenţează fenomenul. Anafilatoxinele C_{3a} şi C_{5a} generate fie prin implicarea sistemului complement în reacţia imună fie pe o cale alternativă, fără participarea la reacţia Ag-Ac pot elibera histamină şi provoca urticarie. Este improbabil că serotonina ar juca un rol important în urticarie la om.

Etiologic, (tabelul 41), urticaria poate fi datorată alergiei, mediate IgE, la diverşi *„ingestanţi“ alimentari* (peşte, albuş de ou, lapte, ciocolată, cartofi, carne, zmeură, fragi, căpşuni, nuci, arahide, raci etc.) sau medicamentoşi (penicilină, streptomicină, aspirină, sulfamide, seruri terapeutice, transfuzii de sînge etc.), *„contactanţi“* (substanţe vegetale sau medicamentoase aplicate pe piele; salivă de cîini sau pisici). Mai pot provoca urticarie *înţepăturile de insecte* şi, mai rar, *alergeni inhalanţi* (polen, pulberi, cosmetice, păr, pene, diverşi alergeni industriali).

TABELUL 41

Urticaria: etiologie (după C. F. Burgoon jr.)

1. Prin mecanisme imuno-alergice:
    - a) alergeni „ingestanţi“ (alimentari sau medicamentoşi);
    - b) alergeni „contactanţi“ (vegetali sau medicamentoşi);
    - c) alergeni „injectanţi“ (medicamente, înţepături de insectă);
    - d) infecţii (paraziţi).
2. Prin mecanisme necunoscute:
    - a) urticaria papuloasă;
    - b) urticaria colinergică;
    - c) urticaria fizică (la rece, la soare);
    - d) urticaria pigmentată şi mastocitoza;
    - e) eritemul multiform;
    - f) dermatografism;
    - g) boli maligne;
    - h) boli ale ţesutului conjunctiv;
    - i) psihogene.
3. Angio-edemul ereditar.

Diagnosticul diferenţial (în sens strict, prin mecanism imun) se face cu manifestările urticariene produse prin alte mecanisme sau prin mecanisme necunoscute. *Urticaria papuloasă* (prurigo strofulus), prezenţă frecventă la copilul mic este situată de obicei pe extremităţi sau în alte zone expuse înţepăturilor de insecte. *Urticaria colinergică* se caracterizează prin apariţia unor elemente de 1—2 mm în diametru, înconjurate de edem, pruriginoase, interesînd frecvent tegumentele gîtului. Poate fi produsă de efort, căldură şi în special de factori emoţionali. Pare a fi vorba de o sensibilitate crescută la acetilcolină a persoanelor afectate sau de un deficit de colinesterază. *Urticaria „la rece“* este o boală de origine necunoscută, care apare uneori şi în cursul copilăriei. În zonele expuse la frig, apar leziuni urticariene care pot să nu fie pruriginoase. Uneori boala poate fi ameninţătoare, semnalîndu-se decese ca urmare a imersiei în apă rece. Apare sporadic sau cu caracter familial. În anumite cazuri de urticarie la frig a fost transferat pasiv un factor care induce urticaria atît cu IgE cît şi IgM. *Urticaria solară* apare la indivizi susceptibili (vezi erupţia polimorfă la lumină). *Urticaria pigmentată* se diferenţiază uşor, prezentînd un tablou clinic cu totul aparte. În *eritemul multiform* este particulară afectarea mucoaselor, la aceasta adăugîndu-se vîrsta mică şi circumstanţe etiologice sugestive (infecţie virală, sensibilizare la medicamente). *Dermatografismul* constă în apariţia la anumite persoane a unor papule de peste 3 mm diametru, după aplicarea unei presiuni (prin atingere sau zgîriere) corespunzînd unei greutăţi de 200 g. *Urticaria din bolile sistemice* (de colagen, hematologice) nu recunoaşte un mecanism imunoalergic. *Urticaria psihogenă* este puţin probabil să aibă drept cauză primară emoţia, exceptînd cazurile de urticarie colinergică.

Edemul angioneurotic ereditar. Este o formă severă de edem angioneurotic, cu transmitere dominantă. Boala se caracterizează *clinic* prin pusee acute, recurente de edem subepitelial al pielii şi mucoaselor aparatului respirator şi digestiv. Nu apare o urticarie tipică. Edemul nu lasă godeu, nu este pruriginos şi, frecvent, apariţia sa este precipitată de traumatisme. Sînt prezente simptome gastro-intestinale, în special vărsături. Afectarea glotei poate ameninţa viaţa. Boala se datorează absenţei C_1-esterazei, inhibitor al primului component activat al complementului. În absenţa inhibiţiei, activarea episodică a C_1 conduce la atacuri de angio-edem, rezultat al generării de substanţe vasoactive.

Tratament. În multe cazuri, urticaria este o boală autolimitată, tratamentul ţintind doar calmarea pruritului. Antihistaminicele reprezintă în acest scop medicaţia de elecţie: Feniramin 2 mg/kg. corp; Romergan 1 mg/kg. corp; Benadryl (diphenhydramine 1,25 mg/kg. corp administrate la 4—6 ore. Adrenalina 0,1—0,2 ml/subcutan, calmează uneori pruritul. În urticaria cronică Hidroxizin (0,5 mg/kg.corp), la fiecare 4—6 ore, are efecte bune, iar în urticaria la rece Periactin (Peritol) este cotat cu rezultate bune. Corticoizii sînt rareori necesari, indicaţia lor constituind-o formele severe de boală şi în special edemul angioneurotic în puseu acut.

Alergia la medicamente. Factorul fundamental care determină „capacitatea“ unui individ de a se sensibiliza nu este cunoscut. Oricum, copiii cu diateză atopică sînt mai predispuşi. Alergia poate fi provocată de diverse substanţe organice şi anorganice care formează produşi conjugaţi prin cuplarea cu proteinele gazdei şi acţionează ca alergene, producînd fenomene de hipersensibilizare. Astfel de reacţii pot apărea la sugarii alimentaţi la sîn, cînd mamei i se administrează medicamente cu acţiune alergizantă. Reacţiile cutanate variază cu tipul medicamentului (tabelul 42).

TABELUL 42

Reacţii cutanate asociate cu utilizarea frecventă a medicamentelor

(după H. K. Silver)

Medicamentul	Reacţia cutanată
Aspirină	Rareori urticarie, erupţie purpurică
Agenţi antiinfecţioşi:	
— Eritromicină	Urticarie
— Griseofulvina	Erupţie exantematiformă; rareori urticarie la frig şi fotodermatită
— Lincomicină	Urticarie ori erupţie exantematiformă
— Penicilină G şi peniciline sintetice	Boala serului; urticarie; erupţii exantematiforme; şoc anafilactic; Ampicilina provoacă o înaltă incidenţă a erupţiei exantematiforme la bolnavii cu mononucleoză infecţioasă
— Streptomicină	Erupţie exantematoasă; urticarie; stomatită
— Sulfamide	Urticarie; eritem multiform; erupţie exantematoasă; sindrom Stevens-Johnson; fotodermatite;
— Tetracicline	Erupţie exantematoasă; urticarie; rareori erupţii buloase
Antihistaminice	Erupţii exantematoase; urticarie; fotodermatite
Barbiturice	Erupţii maculopapuloase; urticarie; eritem multiform; sindrom Stevens-Johnson; erupţii buloase
Clorotiazide	Erupţii exantematoase; urticarie; fotodermatite; hemosideroză a extremităţilor inferioare cu dezvoltarea unor peteşii şi pigmentare consecutivă (fenomen Schamberg)
Cortizon şi derivaţi	Reacţie acneiformă tronculară; erupţii purpurice şi pustuloase
Fenitoin	Erupţii exantematoase; în primele 3 săptămîni de tratament; hiperplazie gingivală; hipertricoză
Insulină	Urticarie; eritem la locul de injecţie
Ioduri	Pustule acneiforme pe trunchi; reacţii granulomatoase

Histopatologie, modificările sînt nespecifice: tumefierea endoteliului vaselor sanguine din derm; infiltrat perivascular cu eozinofilie, histiocite şi limfocite. Modificările epidermice pot fi minime ori cu formare de vezicule subepiteliale, rezultatul fiind apariţia unor erupţii cu morfologie variată. Dintre medicamentele utilizate în pediatrie, penicilina produce cel mai frecvent erupţii urticariene sau eritem multiform. Sulfamidele, novobiocina şi barbituricele provoacă erupţii maculo-papuloase, în timp ce aspirina produce mult mai probabil edem angioneurotic al feţei. Fenotiazinele şi tetraciclinele dau reacţii de fotosensibilitate.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe circumstanţele etiologice şi aspectul clinic; biopsia cutanată poate fi utilă, dar nu se practică curent.

Singurul *tratament* eficace este eliminarea medicamentului, gest care — în funcţie de intensitatea fenomenelor — poate fi suficient. Antihistaminicele ajută la combaterea pruritului şi la suprimarea urticariei. Corticosteroizii vor fi administraţi în doză terapeutică în caz de erupţie generalizată severă. În formele cu bule mari, extinse, vor fi administrate antibiotice. Local, în formele cu vezicule, se vor administra unguente cu antibiotice cu spectru larg pentru a preveni infecţiile bacteriene secundare (Negamicină B).

Dermatita atopică este o afecţiune inflamatorie a pielii, caracterizată prin eritem, edem, prurit intens, exsudaţie, formare de cruste şi scuame. Boala apare la copii cu predispoziţie alergică, determinată genetic. Sugarii cu dermatită atopică dezvoltă ulterior cu frecvenţă relativ mare alergii respiratorii, în special astm şi rinită alergică. Ei posedă nivele deosebit de înalte de IgE, deşi între severitatea erupţiei şi creşterea IgE nu există nici o corelaţie. Leziuni tipice de dermatită atopică pot apărea la indivizii cu deficite imunologice, lipsiţi de IgE. Totuşi, acestea revin la normal după ce boala dispare. Indivizii cu dermatită atopică au o piele hiperreactivă care diferă de cea normală prin răspunsul la o serie de stimuli fizici sau farmacodinamici. De exemplu, o uşoară lovire a pielii conduce la apariţia aşa-zisului dermatografism alb, fenomen neobservat la normali. A fost descris un număr de răspunsuri paradoxale după injectarea de diverşi agenţi farmacologici cum ar fi histamina, acetilcolina şi acidul nicotinic *(delayed blanch phenomen)*. Reactivitatea anormală a pielii la aceşti indivizi este asemănătoare hiperreactivităţii căilor aeriene, caracteristice astmului, în ambele tulburări hiperreactivitatea părînd a fi o componentă intrinsecă a bolii, independentă de factorii imuni ai bolii.

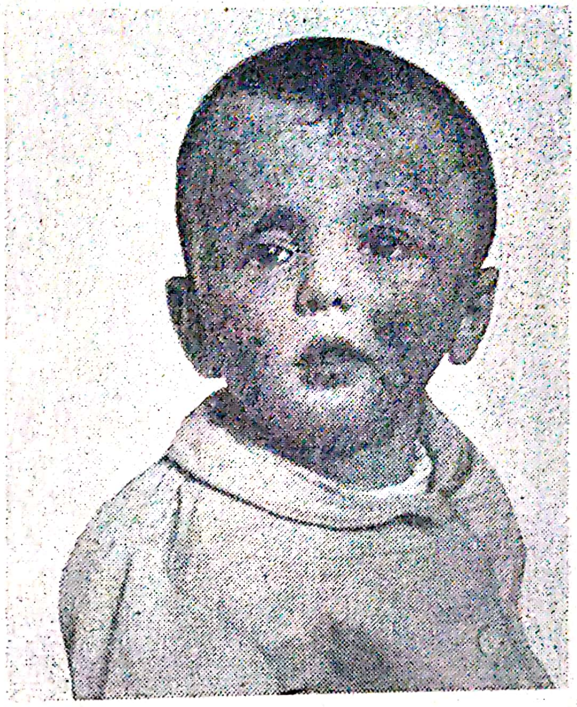


Fig. 25. Dermatită atopică; eczema feţei.

Tablou clinic (fig. 25). Mulţi bolnavi parcurg 3 faze clinice. În prima, *eczema infantilă*, dermatita începe la nivelul obrajilor şi scalpului, sub formă de placarde eritematoase, zemuinde, care se extind ulterior la restul feţei, pe gît, mîini şi feţele de extensie a extremităţilor. *Debutul* se situează de obicei la vîrsta de 2—3 luni şi faza se încheie la vîrsta de 1 1/2—2 ani. Pruritul foarte intens provoacă eforturi vizibile de scărpinare a pielii prin frecarea feţei de lenjeria şi marginile patului, cu apariţia de zemuire, cruste şi suprainfecţie bacteriană. Introducerea în dietă a anumitor alimente (lapte de vacă, derivate de grîu, ouă) precede uneori debutul bolii. La unii copii există evidenţă de sensibilizare reaginică, manifestată prin apariţia urticariei şi/sau colicilor sau un eritem difuz, cu prurit şi grataj după ingestia unor alimente şi apoi leziuni caracteristice de eczemă. Dacă se evită gratajul prin bandajarea unei extremităţi, leziunile de dermatită atopică se dezvoltă totuşi la nivelul extremităţii neacoperite. Între 1 1/2 — 2 ani (după unii autori de la 3—5 ani) boala intră în remisiune. O treime din sugarii cu eczemă atopică trec în *a doua fază* de eczemă flexurală în care predomină afectarea tegumentelor antecubitale şi poplitee, gîtului şi feţei dorsale a mîinilor şi uneori picioarelor. Faţa capătă o tentă albicioasă datorită vasoconstricţiei. Cu timpul, apar hiperpigmentare, descuamaţie şi lichenificare. Această fază durează de la 2 ani pînă la adolescenţă. Numai 1/3 din bolnavii cu eczemă flexurală vor prezenta, în cadrul celei de *a 3-a faze* eczema adolescentului. După vîrsta de 30 de ani, dermatita atopică este neobişnuită.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe existenţa pruritului intens şi leziunilor caracteristice, pe „încărcarea" alergică familială (astm, febră de fîn, dermatită atopică, IgE crescută în ser, anticorpi reaginici la diverse antigene alimentare şi inhalante, eozinofilie, dermatografism alb).

Diagnosticul diferenţial are în vedere o multitudine de afecţiuni, reacţia eczematoidă a pielii (exsudaţie, descuamaţie, cruste, edem) nefiind specifică pentru dermatita atopică. Trebuie înlăturate: dermatita seboreică, dermatita de contact, ihtiozele, fenilcetonuria, acrodermatita enteropatică cronică şi manifestările cutanate din bolile imunodeficitare primare (sindromul Wiskott-Aldrich, agammaglobulinemia sex-linkată, ataxia-telangiectazia şi deficitul de C_5).

Complicaţii: suprainfectarea leziunilor este frecventă, în special, cu stafilococ şi streptococ beta-hemolitic. Bolnavii cu dermatită atopică au o susceptibilitate deosebită faţă de herpesul simplu şi virusul vaccinal. Ei nu vor fi vaccinaţi nici expuşi fraţilor sau tovarăşilor de joacă, vaccinaţi (Expunerea este ameninţătoare chiar mai mult decît vaccinarea însăşi). Cataracta apare rareori la copii.

Tratamentul necesită controlul factorilor precipitanţi ai ciclului prurit-grataj-prurit, care perpetuează boala (evitarea „ingestanţilor", „contactanţilor", factorilor atmosferici implicaţi, tăierea scurtă a unghiilor). Local: se vor aplica pansamente umede, antiinflamatorii. După depăşirea fazei acute se recomandă corticoizi topici. Administrarea sistemică a corticoizilor trebuie evitată. Pruritul va fi calmat prin administrare de antihistaminice (vezi Urticaria). Cînd există o infecţie supraadăugată, se vor administra antibiotice.

Eriteme reactive. Eritemul multiform (sinonime: eritemul exsudativ polimorf, ectodermoza pluriorificială, febra eruptivă cu stomatită şi oftalmie) reprezintă una din marele urgenţe dermatologice, avînd la origine un fenomen de hipersensibilizare. Afectează pielea şi mucoasele. Există o formă majoră, ameninţătoare de viaţă, aşa-numitul *sindrom Stevens-Johnson* şi *forme minore*. Manifestarea cutanată constă dintr-o serie de cercuri concentrice, roşii, albe şi albăstrui (din afară înăuntru; aspect irizat, „de curcubeu") corespunzînd histopatologic vasodilataţiei, edemului şi dispersiei globulelor roşii. Există şi alte tipuri de leziuni, semicercuri eritematoase pruriginoase, eriteme policiclice, urticarie, bule severe sau vezicule care se ulcerează, în special pe mucoase, acestea din urmă fiind uneori singura manifestare a bolii [1].

---

[1] În afară de mucoasele clasic afectate (conjunctivală, nazală, bucală, ano-rectală, vulvo-vaginală, meat urinar) au fost descrise leziuni chiar la nivelul mucoaselor laringiană, traheală, bronşică şi digestivă. O treime din bolnavi prezintă şi participare pulmonară, cu tuse chinuitoare şi modificări radiologice. Nu există afectare cardio-vasculară şi renală. Ulceraţiile corneene pot lăsa cicatrice şi conduce chiar la cecitate. Mortalitatea poate fi mai mare de 10% în timpul fazei acute, în special la bolnavii cu participare pulmonară. Deşi boala este autolimitată, leziunile mucoaselor pot persista luni de zile, iar recurenţele apar în aproximativ 20% din cazuri. Au fost descrise, de asemenea, tumefacţii periarticulare.

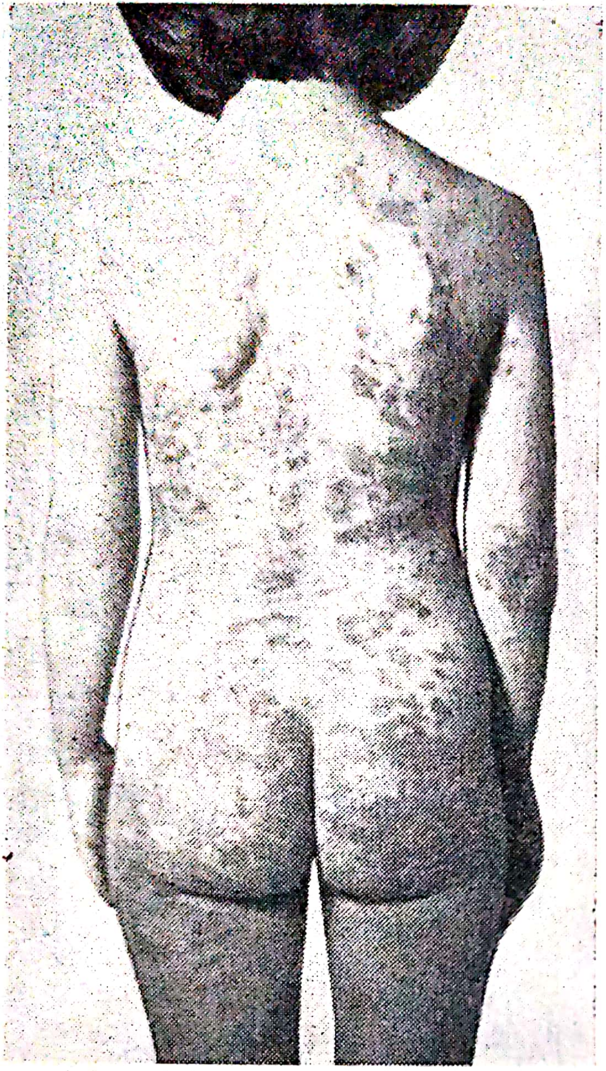


Fig. 26. Eritem multiform.

Boala poate fi indusă de mulţi factori dintre care cei mai frecvenţi par a fi *infecţioşi* (herpes simplex, mycoplasma) şi *medicamentoşi* (sulfamide, barbiturice, alte anticonvulsivante, peniciline). *Histopatologic* există vasculită alergică şi vezicule subepidermice.

Tratamentul este simptomatic (în formele necomplicate). Este necesară eliminarea medicamentelor care ar putea provoca sindromul. Se vor administra antihistaminice pe cale orală şi hidroxizin 2 mg/kg. corp/zi, oral. Compresele reci şi pansamentele umede calmează pruritul. În sindromul Stevens-Johnson se administrează Prednison 1—2 mg/kg. corp/zi, oral, timp de 2 — 3 săptămîni [1].

TABELUL 43

Diagnostic diferenţial al eritemului multiform

(după G. Fanconi, modificat)

	Eritemul multiform cu participarea mucoaselor	Forme de trecere	Sindromul Stevens-Johnson (ectodermoza pluriorificială)
Pielea	+++	+	—
Mucoase	+	++	+++
Semne oculare	±	+	++
Febră	redusă	înaltă	înaltă
Durata	2—3 săptămîni	2—5 săptămîni	2—8 săptămîni
Recidive	frecvente	rare	rare

Eritemul nodos este un sindrom caracterizat prin dezvoltarea unor noduli de 1—3 cm diametru, proeminenţi, dureroşi, roşii, calzi, lucioşi, de formă ovalară, simetrici, dispuşi de obicei pe gambe dar şi pe coapse, fese şi extremităţile superioare. Erupţia poate fi precedată sau însoţită de febră, alterarea stării generale şi artralgii. La examenul radiologic se poate constata adenopatie traheobronşică. Leziunile cutanate au o progresiune caracteristică. Astfel, după o perioadă de cîteva zile, devin protuberante şi capătă nuanţe de violaceu. După 1—2 săptămîni induraţia descreşte şi păleşte, rămînînd ca o echimoză întinsă care lasă pete brune reziduale. Sub vîrsta de 6 ani apariţia este neobişnuită. Sexul feminin este mai afectat. Eritemul nodos este un mod de reacţie comun la o serie variată de stimuli.

Epidemiologic, boala a fost anterior legată de tuberculoză. Actualmente este incriminată frecvent, infecţia streptococică. De asemenea, sarcoidoza, histoplasmoza, coccioidiomicoza, infecţia cu Yersinia, anumite medicamente. Erupţia poate apărea concomitent cu lupusul eritematos, enterita regională şi colita ulceroasă. Reactanţii de fază acută au fost găsiţi pozitivi. Exsudatul faringian pozitiv şi ASLO crescut demonstrează în unele cazuri etiologia streptococică. Virajul tuberculinic, intradermoreacţia la histoplasmină sau coccidioidină pozitive şi radiografia pulmonară, ca şi prezenţa celulelor LE, orientează diagnosticul.

---

[1] Este necesară asigurarea pe cale i.v. a necesităţilor de lichide. Dacă se suspectează o infecţie herpetică, corticoterapia este contraindicată. Antibioticele capătă indicaţie dacă se conturează în etiologie o infecţie cu mycoplasma. Se recomandă o igienă riguroasă a pielii pentru a preveni suprainfecţia bacteriană.

Tratament: corticosteroizii pe cale generală pot influenţa favorabil eritemul nodos dar nu sînt indicaţi în mod curent, boala fiind autolimitată (există şi riscul infecţiei subclinice active). Obişnuit se administrează aspirina. *Tratament local:* corticosteroizi topici.

Dermatita de scutece (eritemul fesier, intertrigo inghinofesier). Este una dintre cele mai frecvente boli cutanate la vîrsta sugarului. Reprezintă o reacţie inflamatorie a pielii prin iritaţie de contact, în special în zonele acoperite în mod obişnuit de scutece. Factorii cauzali sînt multipli (v. tabelul 44). Modificările morfologice şi histopatologice variază, în funcţie de factorii cauzali şi de durata şi intensitatea expunerii, de la eritem difuz la leziuni papuloerozive.

TABELUL 44

Dermatita de scutece

Factori predispozanţi	Factori determinanţi
1. Diateză atopică	1. Maceraţia prin contact prelungit cu scutece calde şi umede, uneori impermeabile (material plastic, cauciuc)
2. Diateză seboreică (cu predispoziţie la iritare perianală şi genito-crurală)	2. Retenţie de sudoare prin obstrucţia orificiilor şi glandelor sudoripare
3. Boli sistemice (sifilis, acrodermatită cronică enteropatică, Letterer-Siwe), cu scăderea rezistenţei locale	3. Factori de contact, inclusiv alergici (sensibilizare la scutece din material plastic sau la florocromul din anumite săpunuri; iritanţi primari: materii fecale, amoniacul din urina descompusă)
4. Particularităţi constituţionale ereditare (piele iritabilă, reactivă)	4. Factori materni: îngrijire insuficientă
	5. Factori infecţioşi (micotici, bacterieni, virali)
	6. Factori mecanici (frecare, compresiune)

Forme clinice: a) *eritemul fesier simplu* apare sub forma unei hiperemii difuze, de intensitate variabilă, a tegumentelor din zonele de contact prelungit cu scutecele ude şi materii fecale. Intertrigo-ul fesier şi inghinal iniţial se extinde destul de repede în regiunile învecinate, perineoscrotal (respectiv vulvar), pubian, pe faţa internă a coapselor şi regiunea lombosacrată. Tegumentele sînt infiltrate, lucioase, uscate sau zemuinde. Pot fi fisurate sau ulcerate şi uneori cu descuamare periferică; b) *eritemul papulo-eroziv* constă din elemente izolate (de la cîteva, la mai multe zeci). Sînt ulceraţii rotunde sau ovalare situate în centrul unor papule roşii-violacee. Sînt înconjurate de piele sănătoasă şi ocupă regiunile expuse unei permanente presiuni (convexitatea feselor, scrotul, labiile), lipsind la nivelul plicilor. Există de asemenea forme cu infiltrate nodulare mari avînd diametrul unu pînă la mai mulţi centimetri, profunde (granulom fesier). Pot deveni veziculoase, pustuloase sau buloase, lăsînd cicatrice pigmentate după vindecare.

Tratamentul profilactic vizează schimbarea imediată a scutecelor după urinat şi spălarea pielii. Se exclud scutecele impermeabile şi se evită căldura excesivă prin înfăşare adecvată. Se aplică pe piele un strat fin dintr-o pastă protectoare (Cutaden, pastă cu apă). Scutecele vor fi fierte şi spălate minuţios, înainte de spălare fiind utilă înmuierea într-o soluţie de amoniu cuaternar 1 : 3 000 sau de borat de sodiu. Pentru a preveni producerea amoniacului se va acidifica urina prin administrarea de vitamină C oral.

Tratamentul curativ. Pe lîngă măsurile anterioare, în funcţie de datele anamnestice şi de morfologia leziunilor, sugestive pentru o anumită etiologie, se vor administra local: unguent cu hidrocortizon 0,5% sau fluocinolon acetonid (sau similare); unguent conţinînd stamicin (nystatin), Buclosamid simplu sau Buclosamid P cînd este probabilă o infecţie micotică şi antibiotice cu spectru larg (Neomicină, Bacitracină, Polimixină) cînd infecţia este bacteriană. Este de asemenea, utilă expunerea regiunilor afectate, descoperite, la lumină (în aer liber).

DERMATOZE BULOASE

Dermatoze buloase displazice. Epidermolizele buloase cuprind un grup de boli ereditare caracterizate prin formarea de vezicule, sub acţiunea unui traumatism.

Epidermoliza buloasă simplă, transmisă autozomal-dominant, se manifestă prin formarea, de la naştere sau din momentul apariţiei unor mişcări mai energice ale corpului, a unor vezicule de dimensiuni variate, de la cîţiva milimetri la cîţiva centimetri diametru. La cîteva minute de la acţiunea traumatismului epidermul este decolat şi apar vezicule superficiale în care se acumulează lichid, în cîteva ore. Histopatologic, există modificări la nivelul celulelor stratului bazal. Cicatrizarea apare numai în caz de suprainfecţie bacteriană a veziculelor.

Dermatoza buloasă recurentă a mîinilor şi picioarelor (boala Weber-Cockayne), cu transmitere recesivă, debutează în primul sau în al doilea an de viaţă (uneori tardiv în adolescenţă). Histopatologic, leziunile sînt identice cu cele din forma anterioară.

Epidermoliza buloasă ereditară letală (Herlitz) este prezentă, de obicei, la naştere. Există eroziuni importante la nivelul gambelor sau picioarelor, cu suprafaţă moale, noroioasă ori cu vezicule mari în tensiune sau flasce, pe o bază neeritematoasă. Dermul este adesea subţire, permiţînd evidenţierea cu uşurinţă a vaselor subcutanate. Veziculele devin numeroase şi lasă suprafeţe denudate după rupere. Poate fi interesată şi mucoasa oro-faringiană. Pierderea de apă şi electroliţi şi infecţiile bacteriene secundare conduc în mod obişnuit la deces precoce. Cînd copilul supravieţuieşte, dezvoltarea sa generală este întîrziată. Examenul microscopic evidenţiază formarea veziculelor la nivelul joncţiunii dermo-epidermice.

Există, de asemenea, un grup de **epidermolize buloase cicatrizante** cu trei forme clinice: 1) *epidermoliza buloasă distrofică, dominantă;* 2) *epidermoliza buloasă distrofică, recesivă* (cea mai severă şi destructivă formă dintre cele compatibile cu viaţa) şi 3) *epidermoliza buloasă dobîndită* (fără transmitere ereditară, după vîrsta de sugar).

Diagnosticul diferenţial se face între epidermolizele buloase şi alte dermatoze buloase (acrodermatita cronică enteropatică, incontinenţa pigmentară, impetigo-ul neonatal etc.), acestea din urmă fiind eliminate pe baza unor caractere morfologice, etiologice şi clinice bine precizate.

Tratamentul tuturor formelor de epidermoliză vizează evitarea traumatismelor. După apariţia veziculelor, eforturile se îndreaptă în direcţia prevenirii infecţiilor bacteriene. Administrarea sistemică a corticosteroizilor diminuă frecvenţa producerii veziculelor în formele cele mai grave (epidermoliza buloasă ereditară letală şi epidermoliza buloasă distrofică recesivă).

Boli infiltrative cu formare de vezicule. **Urticaria pigmentosa,** boală cronică de origine necunoscută, se manifestă clinic prin leziuni veziculoase, maculo-papuloase, pigmentate, noduli sau piele îngroşată. Debutul are loc la naştere sau în primii 2 ani de viaţă. Există *trei forme clinice: mastocitomul solitar; urticaria pigmentată,* cu sau fără vezicule şi *mastocitoza,* forma sistemică a bolii.

Histopatologic există infiltrat mastocitar în dermul superior. Exceptînd creşterea cantităţii de melanină în stratul bazal, epidermul este normal. În forma buloasă există edem intracelular, cu formare de vezicule. Inițial, leziunile au aspect brun-portocaliu, similar unor depozite lipidice. În forma difuză, pielea apare îngroșată, ca un pergament galben, cu o suprafață fină sau papuloasă. Zgirierea zonelor afectate duce la apariția unei tumefacții (semnul Darier). Boala regresează către pubertate. Există modificări chistice osoase, uneori, iar în mastocitoză afectarea altor organe este obișnuită.

Diagnostic diferențial: mastocitomul va fi diferențiat de xantoame și de formele fără bule ale dermatitei herpetiforme. Nu există nici un *tratament* eficace. În stadiul veziculobulos se administrează local antibiotice cu spectrul larg pentru prevenirea infecțiilor bacteriene secundare.

Dermatite buloase de origine necunoscută. **Acrodermatita cronică enteropatică**—boală cronică adesea fatală, cu transmitere recesivă—debutează precoce, în prima lună de viață sau mai tirziu, la sugar. Se caracterizează printr-o erupție veziculo-pustulo-buloasă simetrică, la nivelul extremităților, în jurul gurii și perianal, diaree și căderea părului. În cîteva săptămîni veziculele se rup și se acoperă cu cruste, formînd plăci psoriaziforme eritematoase. Pierderea părului este precoce. Apar și modificări paronichiale și distrofice ale unghiilor. Boala evoluează progresiv, tulburările gastro-intestinale fiind paralele cu cele cutanate. Netratată, boala evoluează cronic, cu remisiuni parțiale, distrofie progresivă și moarte în 1—3 ani de la debut. Răspunsul favorabil la administrarea parenterală de lipide sugerează un deficit în metabolismul acizilor grași. Histopatologic, există vezicule intraepidermice, conținînd polimorfonucleare și eozinofilie, infiltrat perivascular cu celule rotunde în dermul mijlociu și infiltrat difuz în corpii papilari. În formele cronice există acantocitoză, hiperkeratoză și infiltrat inflamator dermic.

Tratamentul constă, din administrarea zilnică în cură îndelungată, de diiodohidroxichinoleină (Diodoquin) sau iodoclorohidroxichinoleină (Enterovioform). Se pot produce remisiuni. Combaterea infecțiilor secundare, bacteriene sau micotice este importantă.

Incontinentia pigmenti evoluează în trei stadii distincte: veziculo-bulos, hiperkeratozic și pigmentar. Apare aproape exclusiv la fete și este, probabil, transmisă dominant sex-linkat. Există multiple defecte asociate (anomalii oculare, ale părului și dinților, anomalii cardiace, retard mintal, epilepsie). Modificările cutanate sînt prezente la naștere sau apar la scurt timp după naștere. Singura manifestare a bolii poate fi numai prezența unor benzi și spirale pigmentare brune, bizare și asimetrice, pe extremități și trunchi. Leziunile veziculo-buloase și hiperkeratozice dispar cu timpul, lăsînd în locul lor pete pigmentare. Histopatologic, în stadiul veziculo-bulos exista edem intercelular, cu formare de vezicule și un infiltrat inflamator mixt în derm. În stadiul hiperkeratozic se notează proliferare epitelială și hiperkeratoză iar în stadiul pigmentar, epidermul apare normal, exceptînd creșterea cantității de melanină în melanofagele din dermul superior. În primul stadiu (veziculo-bulos) diagnosticul diferențial se face cu dermatita atopică, epidermoliza buloasă, dermatita herpetiformă și forma buloasă a urticariei pigmentare. Boala nu beneficiază de nici un tratament exceptînd stadiul veziculos, cînd se recomandă local administrarea de antibiotice cu spectru larg pentru prevenirea infecțiilor bacteriene secundare.

Dermatita herpetiformă este o boală foarte rară, caracterizată prin leziuni variate, papulo-veziculoase, grupate herpetiform, pruriginoase, localizate de elecție la nivelul regiunii lombare și extremităților. Apare de obicei la sugari sau copii de sex masculin, aparent sănătoși. Histopatologic: acumulare de eozinofile, la nivelul papilelor dermice. Tratament: sulfapiridină sau sulfone 100—200 mg/zi, care suprimă formarea bulelor. În caz de intoleranță la aceste medicamente este indicată corticoterapia pe cale orală.

ANOMALII ALE CHERATINIZĂRII

Avînd ca trăsături comune aspectul scuamosolzos și uscăciunea generalizată a tegumentelor, *ihtiozele și dermatozele ihtioziforme* pot fi considerate rezultatul alterării maturației celulelor epiteliale. Ruperea echilibrului dintre proliferarea celulară și eliminarea cheratinei, fie prin creșterea producției fie prin scăderea pierderii, conduce la îngroșarea excesivă a stratului cornos. Cuprind un număr de entități clinice care se disting prin caractere genetice, clinice și histopatologice.

„Fătul clown“[1] („Harlequin fetus“ sau cheratomul malign difuz congenital) este cea mai severă formă de ihtioză, cu evoluţie rapid fatală (cîteva ore sau zile). Aspectul grotesc derivă din pielea îngroşată, fisurată, cheratinoasă, care împiedică mişcările şi suptul.

Membrana coloidiană (dermatita colodionată). La scurt timp după naştere pielea capătă un aspect de celofan, cu fisuri şi descuamare. Sugarii afectaţi dezvoltă fie o ihtioză lamelară, fie o ihtioză sex-linkată. Reprezintă probabil expresia fenotipică a mai multor genotipuri.

Ihtioza vulgară este cea mai frecventă variantă de ihtioză (1 la 1 000 de persoane). Apare de obicei după 3 luni de viaţă. Transmiterea este autozomal-dominantă. În 50% din cazuri se observă şi manifestări atopice, fără ca aceasta să schimbe tabloul clinic al bolii. Localizarea de elecţie se întîlneşte pe suprafeţele de extensie, mai frecvent pe faţa posterioară a trunchiului decît pe abdomen. Cheratoza foliculară este obişnuită pe feţele de extensie ale braţelor şi membrelor inferioare. Boala involuează odată cu vîrsta. Vremea călduroasă o influenţează favorabil. Histopatologic există hiperkeratoză cu diminuarea sau absenţa stratului granular. Tratamentul include hidratare locală, urmată de aplicarea de emoliente; soluţia apoasă de propilen-glicol 40—60% sub un înveliş ocluziv de celofan în cursul nopţii diminuă descuamarea.

Ihtioza sex-linkată reprezintă cea mai comună formă de ihtioză în primele 3 luni de viaţă (1 : 6 000 de băieţi). Gena este situată, probabil, pe braţul scurt al cromozomului X. La naştere bolnavul poate prezenta o dermatită coloidiană. Descuamarea generalizată începe adesea în prima săptămînă de viaţă. La copil descuamarea interesează în special scalpul, faţa şi gîtul, pe cînd la adult, abdomenul, membrele inferioare şi fosele poplitee (palmele şi plantele nu sînt respectate). La examenul cu lampa cu fantă se observă opacităţi corneene profunde, caracteristice.

Dermatoze ihtioziforme. Prezenţa sau absenţa eritemului şi/sau veziculelor la naştere, descuamarea, modul de transmitere ereditară definesc aceste dermatoze. **Eritrodermia ihtioziformă congenitală** prezintă două tipuri: bulos (hiperkeratoza elastolitică) şi fără bule (ihtioza lamelară). Se transmite autozomal-recesiv; prezintă dermatită coloidiană la naştere care interesează întreaga suprafaţă a corpului. Există, de asemenea, dermatoze ihtioziforme ca părţi componente ale sindroamelor Refsum, Sjögren-Larsson, Rad, Tay etc.

Dermatita seboreică (fig. 27 A şi B) se defineşte ca o reacţie inflamatorie recurentă a pielii (transmisă genetic?) cu erupţie scuamoasă sau crustoasă. Afectează, în special, zonele mai bogate în

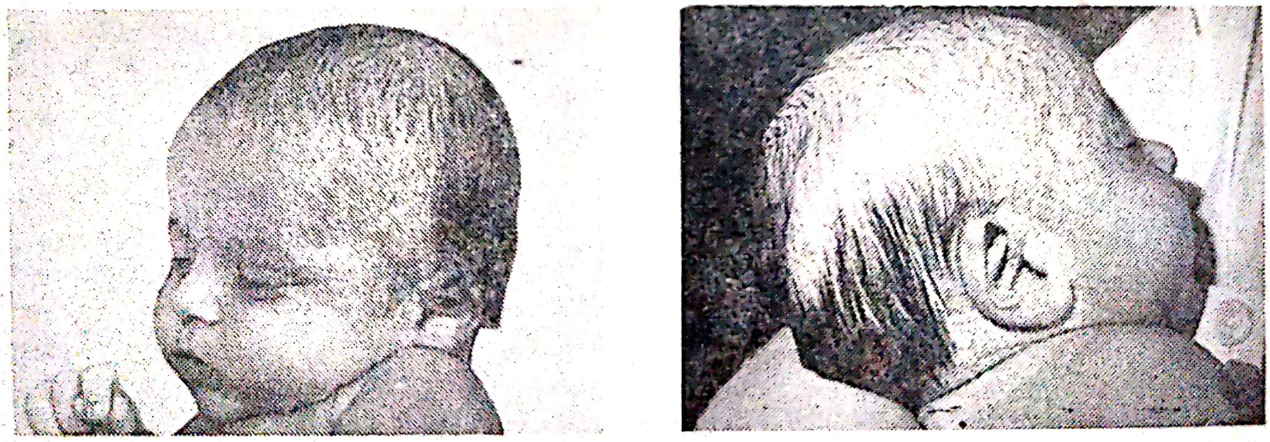


Fig. 27. A şi B. Dermatită seboreică.

---

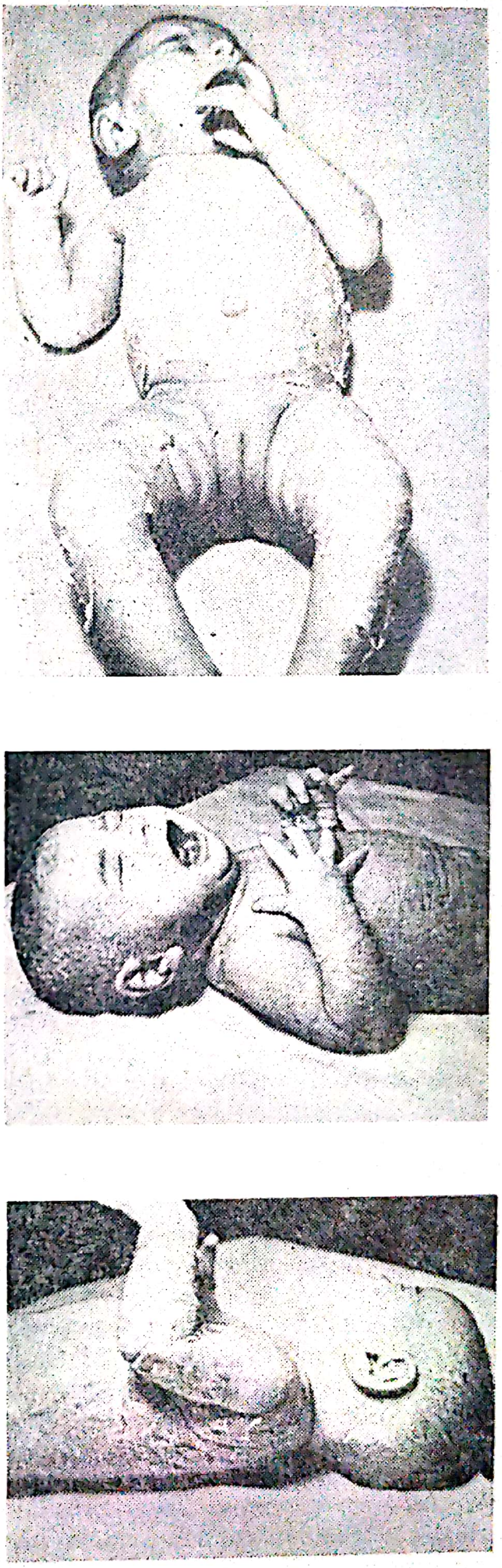
[1] Denumirea de „făt arlechin“ nu va fi confundată cu „culoarea de arlechin“ o tulburare cutanată efemeră a nou-născutului, atribuită unui dezechilibru al mecanismului de reglare vasomotorie cutanată. „Culoarea de arlechin“ apare mai frecvent la nou-născuţi cu greutate mică în a 2-a-a 4-a zi după naştere (pînă la vîrsta de 3 săptămîni). Cînd nou-născutul este aşezat în decubit lateral se produce o modificare de culoare net delimitată între jumătatea de deasupra (palidă) şi cea inferioară (roşie intens). Nu are semnificaţie patologică.

glande sebacee (scalp, faţă, regiunile retroauriculare şi presternală, plicile). Leziunile se pot infecta bacterian sau micotic. Boala debutează la vîrsta de 2—12 săptămîni şi dispare la 8—12 luni. Histopatologic: paracheratoză intermitentă şi acantoză variabilă, edem intercelular, infiltrat inflamator în epiderm şi, perivascular, în derm.

Cele mai frecvente forme clinice sînt: *dermatita seboreică a pielii capului*, influenţată favorabil prin spălare, la început zilnic, apoi la două zile, cu un şampon antiseboreic; scuamele aderente, groase, vor fi înlăturate la 1—2 ore după aplicarea unei pomezi cu acid salicilic sau gudron (5—10%) sau sulf (2%); rezultate bune dau pomezile cu corticosteroizi (hidrocortizon 1%); *dermatita seborică a feţei* care beneficiază de creme cu corticosteroizi; *blefarita seboreică* care se tratează prin aplicarea unui unguent oftalmic cu corticosteroizi, după înlăturarea crustelor cu muşeţel sau apă caldă.

Eritrodermia descuamativă (boala Leiner) — fig. 28 A, B şi C — reprezintă un mod particular de reacţie a pielii sugarului, în primele 3—4 luni de viaţă, la diverşi factori de agresiune. Pare a fi o manifestare cutanată a diatezei exsudative. Debutul poate fi precoce, în primele 2 săptămîni de viaţă, sau la 1 — 3 luni. Se însoţeşte de diaree, infecţii bacteriene (de obicei cu germeni gram-negativi), astenie, şi nu rareori, moarte, prin complicaţii. În forma familială există o deficienţă a activităţii opsoninice a C_5. La început leziunile sugerează un intertrigo inguinal care se extinde rapid la nivelul feselor şi regiunii genito-crurale. Concomitent pot fi afectate şi plicile axilare şi retro-auriculare. Curînd, apar cruste de culoare gălbuie, pe un fond de uşor eritem, în special la nivelul pielii păroase a capului şi sprîncenelor. În unele cazuri, leziunile se pot generaliza, interesînd întreaga suprafaţă cutanată. Ulterior leziunile se fisurează, se acoperă cu scuame groase, abundente. care după detaşare lasă un epiderm uniform, roşu, îngroşat. Pe torace leziunile de eritem sînt rotunde,

Fig. 28. A, B şi C. Eritrodermie descuamativă



separate de piele sănătoasă. Diametrul lor măsoară 1—2 cm, prezentînd la periferie „un guleraş" de descuamare. Exceptînd formele severe starea generală rămîne bună. Sugarii sînt uneori agitaţi, anorexici, febricitează, prezintă scaune diareice. Nu se constată adenopatii. Dintre formele clinice în *eczema seboreică* există o calotă groasă de scuame, la marginea căreia pielea este roşie şi infiltrată. Cu o îngrijire corectă, boala evoluează favorabil, vindecîndu-se complet. Uneori, leziunile reziduale de intertrigo devin punctul de plecare al unui nou puseu. După vîrsta de 3—4 luni boala se vindecă definitiv, fără sechele. Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneză (vîrsta apariţiei) şi examenul clinic (caracterul leziunilor, asocierea leziunilor pielii capului cu intertrigouri multiple). Diagnosticul diferenţial se face cu eczema, boala Ritter, candidiazele cutanate (s-au descris eritrodermii cu candida).

Tratamentul constă din şamponarea zilnică a scalpului, urmată de aplicarea unei pomezi cu sulf 2%, acid salicilic sau gudron 5—10%, pomezi cu corticoizi (fluocinolon acetonid, hidrocortizon 1%). La cei cu deficit de C_5 se poate administra plasmă proaspătă (există riscul transmiterii hepatitei epidemice).

ANOMALII DE PIGMENTARE

Sînt rezultatul distribuţiei anormale a pigmentului sau a unei alterări a funcţiei melanocitelor. Se pot descrie forme localizate şi difuze. Cauzele sînt multiple: genetice, nutriţionale (Kwashiorkor), endocrine (boala Adisson congenitală). Pot produce de asemenea modificări de coloraţie a pielii absorbţia de metale grele (plumb, bismut), ingestia unor precursori de vitamina A (din morcov), erori metabolice congenitale (ocronoza), fototerapia (sindromul sugarului „bronzat" din hiperbilirubinemie). Tulburări ale melanogenezei pot fi întîlnite într-o serie de boli, fie prin exces (Peutz-Jeghers, Albright, neurofibromatoza, nevii pigmentari, lentiginoza generalizată ereditară, incontinenţia pigmenti) sau prin deficit (scleroza tuberoasă, ataxia-telangiectazia, boala Chediak-Higashi, sindromul Waardenburg etc.). *Petele mongoliene*, de dimensiuni variabile, situate de obicei în regiunea lombosacrată sau la nivelul feselor, au o culoare albastră-brună şi sînt imprecis delimitate. Sînt prezente la naştere şi dispar de obicei în prima copilărie. Histologic se observă în dermul mijlociu melanocite grupate în ariile afectate.

ANOMALII DE DEZVOLTARE A PIELII

Anomaliile vaselor (sanguine sau limfatice), izolate sau în asociere, sînt prezente la naştere.

Nevus flammeus nu trebuie confundat cu petele roşietice de la nivelul pleoapelor şi glabelei, prezente la nou-născut. Interesarea tegumentelor din teritoriul perechii a IX-a de nervi cranieni poate avea semnificaţia prezenţei unor anomalii vasculare în emisferul cerebral-ipsilateral (Sturger-Weber).

Nevus vasculosus — cel mai frecvent nev vascular — precis delimitat, eritematos, este prezent de la naştere sau din prima lună de viaţă. Apariţia lui este precedată de o pată albă, decolorată, care va marca întinderea viitoarei formaţiuni vasculare. Proliferarea celulelor endoteliale şi proliferarea capilară încetează odată cu încheierea creşterii, fiind înlocuite printr-un proces de fibroză (nevii dispar, de obicei, spontan).

Hemangiomul cavernos reprezintă o veritabilă colecţie subcutanată de vase, pielea supraiacentă părînd normală dar căpătînd o coloraţie violacee-albastră. Histologic, în dermul inferior şi subcutanat există spaţii vasculare largi, neregulate, pline cu sînge. Fără tratament formaţiunea tinde să evolueze deşi cu vîrsta regresiunea este mult mai probabilă decît în cazul nevilor vasculari. Cînd există un şunt arterio-venos, involuţia nu se produce. În rarele cazuri de hemangiom cavernos gigant apar complicaţii ca: anemie, coagulopatie cu trombocitopenie (sindrom Kasabach-Merritt), datorită sechestrării trombocitelor şi altor defecte de coagulare (factorii II, V, VII; hipofibrinogenemie). *Tratament:* Prednison 2 mg/kg. corp timp de 8—12 săptămîni, sînge proaspăt, masă trombocitară în caz de sindrom hemoragipar şi radioterapie în formele ameninţătoare de viaţă. În caz de degenerescenţă angiosarcomatoasă (obligatoriu puncţie-biopsie!) se impune excizia completă a întregii anomalii vasculare.

Cutis marmorata telangiectatica este o anomalie de origine necunoscută a vaselor superficiale ale pielii. Aspectul marmorat este prezent la naştere sau la scurt timp după naştere şi se datorează apariţiei unui desen reticular, roşu, specific, localizat sau generalizat, ariile afectate fiind separate între ele prin zone de piele sănătoasă. Datorită modificărilor vasculare pot apărea ulceraţii şi cicatrice. Histopatologic, există aglomerări de capilare, unele cu fibre elastice groase în pereţi, la nivelul dermului şi hipodermului.

Diagnosticul diferenţial se face cu marmorarea fiziologică a tegumentelor din primele luni de viaţă. Nu este necesar nici un tratament. Regresează spontan după ani de zile sau poate persista uneori toată viaţa.

Ataxia-telangiectazia. Se caracterizează prin prezenţa unei telangiectazii oculo-cutanate, asociată cu ataxie cerebeloasă progresivă, mişcări oculare specifice şi infecţii sino-pulmonare frecvente. Transmitere: autozomal-recesivă. Ataxia devine evidentă la 1—1 1/2 ani iar telangiectazia în jurul vîrstei de 5 ani (apare pe marginile temporale şi nazale ale conjunctivei bulbare şi progresează lent, afectînd pleoapele, regiunea malară, urechile, toracele, spaţiile poplitee şi faţa dorsală a mîinilor). Imunologic, există deficit izolat de IgA. Nu există nici un tratament pentru modificările cutanate. *Diagnosticul diferenţial* se face cu telangiectazia familială hemoragică.

Acneea vulgară

Este o inflamaţie cronică a complexului pilo-sebaceu întîlnită cu maximum de frecvenţă în adolescenţă la ambele sexe. Se localizează obişnuit la faţă şi mai rar pe spate şi piept.

Etiopatogenic, în apariţia acneei vulgare sînt implicaţi numeroşi factori predispozanţi sau determinanţi ceea ce denotă mai degrabă incertitudinea etiologiei decît complexitatea ei. Sînt citaţi în primul rînd *factorii endocrini* (rol predispozant), deşi mecanismul participării lor este neclar. Absenţa acneei la castraţi şi precipitarea apariţiei sale prin administrare de androgeni sugerează că factorii endocrini favorizează pregătirea epiteliului folicular pentru a reacţiona pozitiv în prezenţa unui agent acneigen. ACTH-ul, testosteronul, gonadotropinele, agenţii anabolizanţi şi corticosteroizii agravează acneea. Exacerbarea premenstruală a bolii nu este explicabilă deoarece progesteronemia fiziologică nu influenţează glandele sebacee. În ceea ce priveşte rolul glandelor sebacee este bine cunoscută asocierea pielii grase cu acneea. Rata excreţiei de sebum este mai înaltă la bolnavii cu acnee sau la cei care au avut acnee; între gradul seboreei şi severitatea acneei relaţia este direct proporţională. *Infecţia* cu germeni piogeni nu joacă un rol primar dar flora normală reprezintă un factor important în patogeneză. Germenii din leziunile de acnee, în special C. acnes şi S. epidermidis, izolat sau în asociere, posedă o activitate lipolitică: lipidele secretate de glandele sebacee sînt transformate în acizi graşi prin scindarea trigliceridelor (mai ales C. acnes). Ameliorarea acneei după administrarea de antibiotice (tetraciclină) prin descreşterea concentraţiei de acizi graşi de la suprafaţa pielii (fără afectarea ratei secreţiei de sebum ori a concentraţiei totale de acizi graşi) susţine supoziţia potrivit căreia acizii graşi liberi din sebum joacă un rol important în patogeneza acneei, în măsura în care sînt produşi în exces prin activitatea lipolitică a florei bacteriene normale. Apariţia acneei la mai mulţi membri ai familiei sugerează rolul unui factor ereditar (ereditatea pare a fi multifactorială). În prezenţa susceptibilităţii regimului alimentar, anumite medicamente, emoţiile, clima şi diverşi factori externi pot provoca boala. S-a atribuit un rol excesului de hidraţi de carbon şi grăsimi din alimentaţie şi consumului de ciocolată, alune etc. *Stress*-ul emoţional joacă de asemenea un rol. În ceea ce priveşte clima, se afirmă că în zonele temperate (deşi acneea este prezentă tot timpul anului), boala se agravează în lunile de iarnă, probabil prin lipsa expunerii la ultraviolete sau prin creşterea activităţii adrenocorticale. În zonele calde, efectul căldurii şi umidităţii agravează de asemenea boala (acneea tropicală). Între factorii externi, ruperea, frecarea ori stoarcerea leziunilor şi aplicarea de cosmetice ocluzive agravează o acnee preexistentă. Acelaşi efect pot să îl aibă corticoizii topici aplicaţi sub pansament ocluziv, care în plus pot precipita apariţia bolii la indivizii predispuşi.

Tabloul clinic: primele leziuni sînt comedoanele, apoi apar papulele roşii, centrate de pustule iar cînd procesul infllamator este profund, leziunile nodulare, chistice sau furunculoide, cu supuraţii prelungite, lăsînd cicatrice deprimate, care conferă caracterul polimorf de ansamblu al erupţiei. Boala este mai severă între 14 — 17 ani la fete şi 16—19 ani la băieţi. Incidenţa şi severitatea scad rapid între a doua şi a treia decadă a vieţii. Rareori apare pe obrajii nou-născuţilor sau sugarilor (acnee neonatorum). Aceşti copii vor avea sigur acnee în cursul adolescenţei. Histopatologic, prima modificare este îngroşarea hiperkeratozică a epiteliului canalicular al glandelor sebacee înainte de joncţiunea cu canalul folicular. Extinderea dopului cheratotic la canalul folicular şi la suprafaţa pielii conduce la apariţia comedonului. Retenţia de sebum şi inflamaţia concomitentă conduc la dezvoltarea leziunilor papulo-pustuloase. Pătrunderea în derm a conţinutului sporeşte intensitatea reacţiei inflamatorii.

În vederea aplicării *tratamentului* este necesară cooperarea bolnavului, tratamentul durînd luni şi uneori ani de zile, cu rezultate uneori lent favorabile sau chiar descurajante. Se va ţine seama de patogenia multifactorială a bolii (factori endocrini, activitatea glandelor sebacee, flora bacteriană). Se recomandă spălarea feţei de 2—3 ori pe zi cu săpun (de preferat cu sulf) după care se va aplica o pomadă conţinînd sulf, ori ihtiol (Rp. Sulf precipitat 1 g, rezorcină 0,60 g, talc, oxid de zinc āā 2 g, vaselină 20 g). După extragerea comedoamelor (cu un extractor adecvat) şi deschiderea pustulelor, se vor infiltra leziunile cu Triamcinolon (3,33 mg/ml) pentru rezorbţia mai rapidă a nodulilor inflamatori. Ultravioletele aplicate săptămînal pot creşte descuamarea stratului cornos. Beneficiul radioterapiei este trecător iar expunerea este hazardată. În formele rezistente nodulo-chistică sau pustuloasă, este justificat tratamentul sistemic cu antibiotice (tetraciclină). La fetele cu exacerbare premenstruală a acneei se recomandă estrogeni de sinteză 0,60—1,25 mg/zi timp de 7—10 zile premenstrual continuînd pînă la apariţia fluxului. La băieţii cu acnee nu este recomandabilă administrarea de estrogeni.

Capitolul VI

BOLI MEZENCHIMALE, BOLI ALE COMPLEXELOR IMUNE, BOLI DE COLAGEN

REUMATISMUL ARTICULAR ACUT (RAA) POSTSTREPTOCOCIC

Definiție. Reumatismul articular acut (RAA) poststreptococic este o boală mezenchimală, cu manifestări multisistemice, evoluție recurentă (în puseuri) și caracter autolimitat.

Etiologie. Incidența (morbiditatea) a scăzut, boala fiind în declin în ultimii ani: de la 30: 10 000 la 3—5 : 10 000 referitor la primele atacuri înregistrate anual; declinul este și mai evident în incidența atacurilor recurente. Se constată de asemenea o scădere a severității atacurilor reumatice acute și a prevalenței bolii reumatice de inimă. Rolul predispoziției familiale și al eredității reprezintă *susceptibilitatea.* Deși boala este mai frecventă în unele familii, este greu de stabilit dacă predispoziția familială ține de factorul gazdă (predispoziție genetică) sau de expunerea în grup a membrilor familiei la infecția streptococică. *Vîrsta* de vîrf este de 8 ani, boala apărînd obișnuit între 5 și 15 ani (asemănător cu infecția streptococică), fiind rară între 2 și 5 ani și excepțională sub 2 ani. Incidența scăzută a RAA sub vîrsta de 3 ani și la adulți este atribuită rarității infecției streptococice în aceste perioade ale vieții. Relațiile cu vîrsta diferă la vîrsta școlară, periclitată pe toată perioada sa, din cauza contactului direct, generator de riscuri pentru infecția streptococică. *Fluctuația sezonieră* (anotimpul) este evidentă pentru debutul RAA, coincizînd variațiilor sezoniere ale infecției streptococice; incidența crescută la sfîrșitul iernii și începutul primăverii și scăzută în lunile august-septembrie (în anotimpurile reci și umede contactul este mai strîns). *Climatul.* Tradițional considerată ca o boală a climei temperate, RAA este în mod real mai frecvent în zonele cu climă temperată dar sechelele sale (boala reumatică de inimă) este egal de frecventă în zonele tropicale și în zonele subtropicale sau de deșert. *Factorii socio-economici* sau de *activitate curentă* (inclusiv exigențele școlare și militare) joacă rol important datorită aglomerărilor pe care le pot antrena. Nu au fost stabilite diferențe rasiale semnificative și diferențe izbitoare de sex în incidența globală a febrei reumatice, dar boala mitrală și coreea sînt mai frecvente la fete iar boala valvulară aortică mai frecventă la băieți. *Factorul determinant* este reprezentat de infecția preexistentă a tractului respirator superior cu streptococi beta-hemolitici, grupa A. Atît accesele acute cît și recurențele sînt declanșate de aceste infecții. În acest mod, RAA poate fi considerat o boală poststreptococică.

Patogenie. Dacă relația între infecția streptococică și RAA este bine stabilită, patogeneza acestei boli poststreptococice majore a rămas incomplet elucidată.

Faptul că nu toți bolnavii de RAA au anamneză de angină (disfagie) și că la debutul reumatismului cultura faringiană poate rămîne negativă pentru streptococul hemolitic nu infirmă existența acestei relații pentru că la debutul RAA streptococii pot fi natural (spontan) diminuați sau pot să fi fost suprimați de terapia penicilinică. Evidența *bacteriologică* a relațiilor bolii cu acest tip de infecție constă în pozitivitatea culturilor recoltate în timpul infecției acute care a precedat boala, evidența *serologică* de infecție recentă rezidă în creșterea titrului antistreptolizinei 0 sau a altor anticorpi streptococici iar evidența *epidemiologică,* în stabilirea relaţiilor între RAA şi infecţia streptococică.

Deşi se cunoaşte un număr mare de antigene şi factori biologici, toxici sau activi ai streptococilor din grupa A, nici unul nu a fost identificat drept cauzator de RAA. Cum evidenţa clinică şi epidemiologică sugerează că majoritatea tipurilor serologice de streptococi din grupa A care infectează faringele pot produce secundar (drept o „complicaţie“) RAA, se poate afirma că *majoritatea suşelor* streptococice ale grupei A pot produce boala reumatică poststreptococică, spre deosebire de glomerulonefrita acută care este determinată numai de un număr limitat de tipuri serologice. De asemenea, diferit de glomerulonefrita acută, RAA poststreptococic poate fi declanşat *numai de infecţia faringiană*, infecţiilor cutanate lipsindu-le abilitatea de a afecta secundar mezenchimul şi de a produce RAA şi/sau cardita. Aceasta sugerează că există deosebiri patogenice importante între două boli cu etiologie streptococică comună, ţinînd şi de capacitatea germenilor de a infecta diferite ţesuturi dar, mai ales, de *răspunsul gazdei* care este diferit la tipuri antigenice distincte. *Patogenic*, este cu probabilitate vorba de o reacţie de *hipersensibilitate* la una sau mai multe componente antigenice streptococice sau la produse metabolice ale streptococului beta-hemolitic.

Asemănarea clinică relativă cu boala serului (inclusiv perioada latentă) pledează pentru rolul hipersensibilităţii sau al factorilor imuni în patogeneza reumatismului. La bolnavii cu RAA a fost demonstrată o reacţie cutanată de hipersensibilitate de tip întîrziat dar aceasta a fost găsită şi la indivizi sănătoşi. Principalul argument, pe care se bazează postularea rolului răspunsului *exagerat* cu anticorpi este nivelul titrului ASLO şi al altor anticorpi streptococici la bolnavii cu RAA, mai ridicat decît după infecţiile streptococice care nu se soldează cu reumatism. Ipoteza că RAA este o boală *autoimună* este susţinută prin demonstrarea reacţiilor încrucişate de tip antigen-anticorp între componente ale streptococului şi miocardul sau valvele cardiace umane.

Recent, s-a vorbit şi de posibilitatea *infectării directe a valvelor inimii* de către streptococi, dar terapia *masivă* cu penicilină nu a modificat evoluţia şi prognosticul bolii.

Posibilitatea ca boala să fie produsă de *forme particulare de streptococi* (protoplaste sau forme L) penicilin-rezistente nu a putut fi atestată de o concordanţă între rezultatele experimentale şi căutarea acestor forme în faringele, sîngele şi inima bolnavilor.

În ceea ce priveşte importanţa „*factorului gazdă*“ (factor genetic) aceasta este sugerată de faptul că, deşi infecţiile streptococice sînt comune în copilărie, relativ puţini copii fac boala, şi că reumatismul apare mai frecvent în unele familii.

Pînă în prezent *nu s-a realizat experimental nici un model* integral satisfăcător şi acest eşec a stînjenit simţitor perspectivele ulterioare de studiere a patogeniei bolii.

Două elemente sînt însă certe. RAA este o boală poststreptococică majoră şi injuria streptococică devine — după o perioadă latentă — o realitate articulară (artrită), cardiacă (cardită), şi eventual neurologică (coree), cutanată (eritem marginat) sau subcutanată (noduli Meynet), în legătură cu factori incomplet elucidaţi: reacţie de hipersensibilitate, conflict de tip autoimun, agresiune bacteriană directă cu forme comune sau penicilin-rezistente, factori genetici.

Manifestări clinice. Debutul RAA (forma de prezentare) este precedat — ca şi glomerulonefrita poststreptococică — de o *perioadă de latenţă* care începe din momentul dispariţiei manifestărilor infecţiei streptococice precedente şi durează 1—5 săptămîni. În coree, perioada latentă poate fi de 2—6 luni. Debutul este însă cel mai comun artritic; la şcolari boala poate debuta cu mişcări coreiforme iar la copiii foarte mici cu cardită. Uneori debutul este *brusc*, fie cu *artrită febrilă* iniţială (febră reumatică), fie cu durere toracică şi respiraţie scurtă, apărute de asemenea brusc şi anunţind cardita. Mai comun, însă, boala debutează *insidios* şi nu este suspectată pînă cînd nu reuşim să observăm hepatomegalia sau un suflu cardiac semnificativ. Cea mai subtilă modalitate de prezentare este tulburarea emoţională, precedînd coreea.

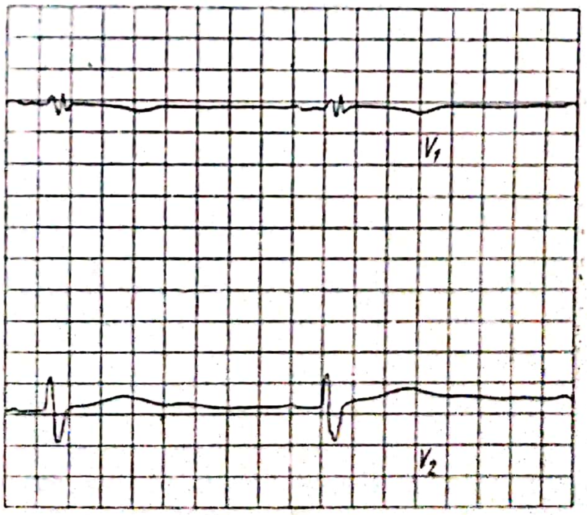
La debut, putem fi în posesia următoarelor date *anamnestice*: durere faringiană (în aproximativ 50% din cazuri), antecedente familiale de reumatism articular sau boală reumatică de inimă, antecedente personale de reumatism articular (atacuri anterioare).

Perioada de stare se caracterizează prin (poli)artrită, cardită, coree, *rash* cutanat caracteristic şi noduli subcutanaţi, izolate sau în asocieri diverse.

Artrita este principalul semn major. Este o artrită, obişnuit, *febrilă*. Sînt implicate două sau mai multe articulaţii mari (mai frecvent tibiotarsiană, genunchi, cot, umăr), dar monoartrita nu infirmă diagnosticul[1]. Artritele „centrale“ (şold, intervertebrale) sînt mai puţin obişnuite iar localizările la articulaţiile interfalangiene şi temporomandibulară, infrecvente. Articulaţiile pot fi afectate simultan sau manifestările articulare migrează de la o articulaţie la alta în cîteva zile pînă la mai multe săptămîni (artrită migratorie)[2]. Durerea la presiune sau mişcare este intensă şi caracteristică (este agravată de masaj) şi se însoţeşte de senzaţia de tensiune. Este ameliorată prin aplicarea de căldură locală şi prin imobilizare. Tumefacţia, căldura şi roşeaţa sînt comun prezente. Artrita nu se însoţeşte de modificări radiologice şi nu lasă sechele. Artralgia (durere articulară fără alte semne de inflamaţie) nu reprezintă un semn major, nefiind specifică de RAA. Poate fi semnalată la unele articulaţii, concomitent cu artrita francă la altele. *Mialgia* este rară.

Cardita include participarea tuturor straturilor inimii, mai frecventă fiind miocardita şi mai evidentă, clinic, endocardita. Pericardita este mai rar decelată. Cardita apare la 40% din bolnavi în cursul primului atac şi poate fi singura manifestare majoră (în special la copiii mici). Survine obişnuit în cursul *primei săptămîni* de boală. Sînt semne sugestive de cardită: tahicardia disproporţionată de febră, prezentă şi în somn şi persistînd după scăderea febrei; estomparea (asurzirea) primului zgomot al inimii (poate corespunde cu un bloc atrioventricular de gradul I); zgomotele cardiace „îndepărtate“ (revărsat pericardic posibil !); suflu semnificativ, aproape totdeauna prezent în cardita reumatică. Valvulita mitrală se manifestă cu suflu sistolic apical însoţit, uneori, şi de un suflu mezodiastolic cu aceeaşi localizare. Dacă suflul mezodiastolic este de intensitate mică, este mai greu de detectat şi trebuie diferenţiat de zgomotul III al inimii. Se notează, în formele cu leziuni stenotice, accentuarea presistolică. Suflul sistolic apical trebuie diferenţiat de suflurile funcţionale pe baza următoarelor criterii: durată; intensitate; sonoritate; modificarea cu poziţia bolnavului şi respiraţia. Valvulita aortică (necomună la copii, relativ frecventă la adulţii de sex masculin) se decelează prin prezenţa unui suflu

Fig. 29. Miocardită reumatismală; traseu ECG. Bloc de ramură dreaptă.



---

[1] Unii autori consideră că numai implicarea a două sau mai multe articulaţii reprezintă semn major, implicarea unei singure articulaţii putînd fi considerată numai semn minor.

[2] Modelul migrator este mai sugestiv pentru diagnostic.

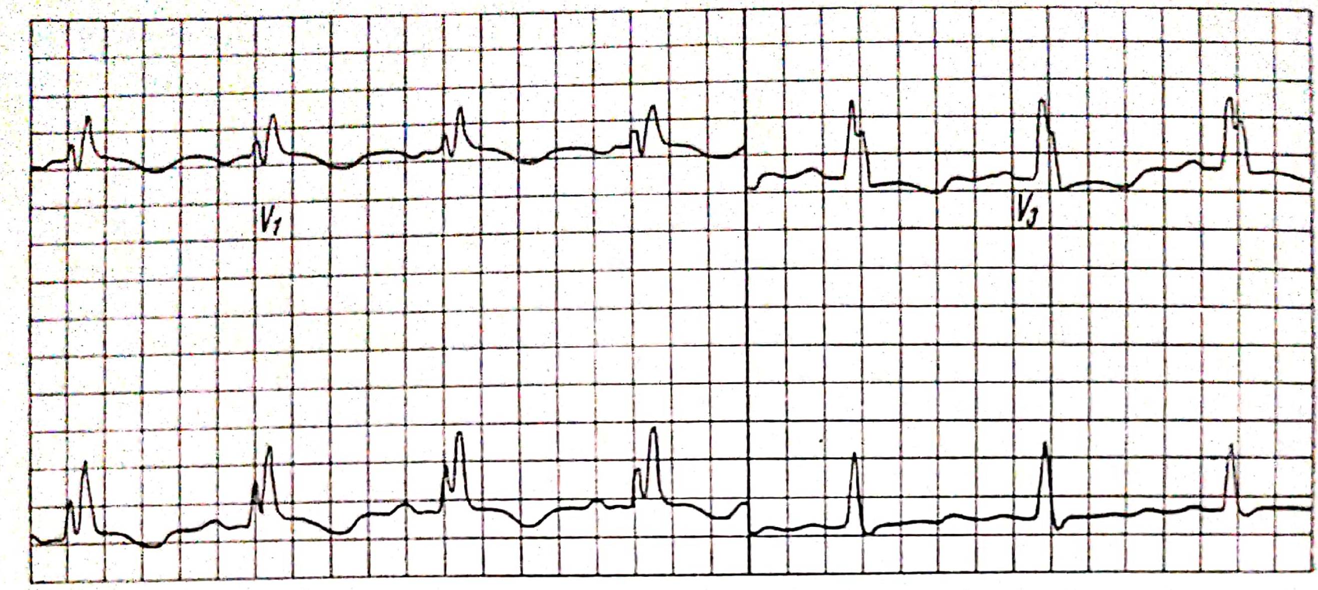
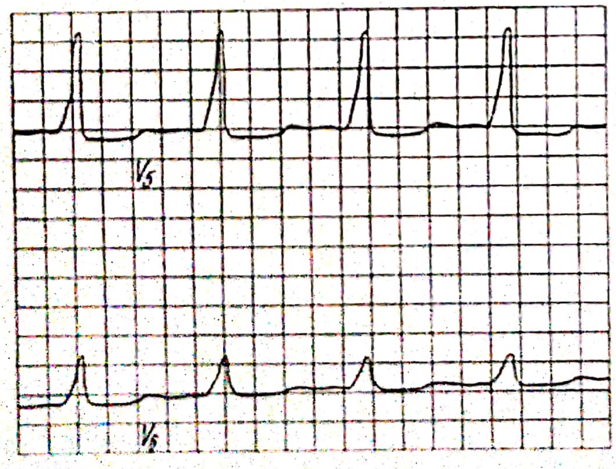


Fig. 30. Miocardită reumatismală. Bloc major de ramură dreaptă.

diastolic bazal, de regurgitare aortică. Stenoza mitrală și insuficiența mitrală *organice* se constituie tardiv (după luni sau ani de la atacul acut, sau după atacuri recurente). Pericardita (cu sau fără frecătură), cardiomegalia și *insuficiența congestivă a inimii pot fi prezente din cursul fazei acute*. La copiii cu boală reumatică cronică de inimă, modificarea suflurilor și mărirea inimii traduc caracterul încă progresiv sau reactiv al carditei. *Modificările electro- și fonocardiografice* și *radiologice* nu sînt semne minore izolate de RAA ci elemente *contributorii* pentru diagnosticul de cardită. Electrocardiografic, prelungirea intervalului P—R este importantă pentru susținerea diagnosticului de cardită, în „contextul" celorlalte semne. Ca modificare electrică *izolată* poate apărea și în alte boli infecțioase și nu are valoare de diagnostic. Se adaugă prelungirea intervalului Q—T și alte tulburări electrice comune miocarditei. Un segment ST supradenivelat sugerează sau susține prezența pericarditei. Fonocardiograma este utilă pentru confirmarea și documentarea impresiei clinice, dar nu este indispensabilă.

Fig. 31. Miocardită reumatismală; traseu ECG. Tulburări primare de repolarizare: modificări ale segmentului S-T; modificări ale undei T.



Radiografia toracică demonstrează mărirea inimii și semnele caracteristice (formă, mișcare) în caz de revărsat pericardic.

Coreea minor (Sydenham) poate apărea ca unic semn clinic, fără manifestări clinice inflamatorii sau modificări de laborator (coree pură) dar, în 50—75% din cazuri, precede, coexistă sau urmează altor manifestări reumatice, inclusiv boala reumatică cronică de inimă. Coreea este mai frecventă la fete prepubere; incidența maximă este notată la 8—12 ani [1].

---

[1] Predispoziția psihică poate juca rol. Au fost descrise și forme de coree asociată cu hipocalcemie sau cu encefalopatie vasculară, toxică, infecțioasă, parainfecțioasă sau degenerativă.

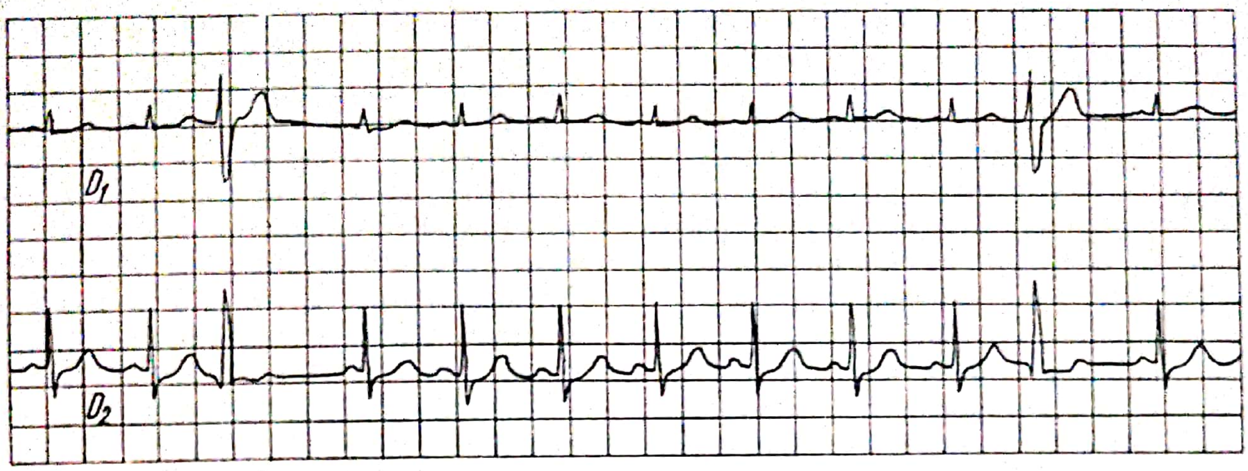
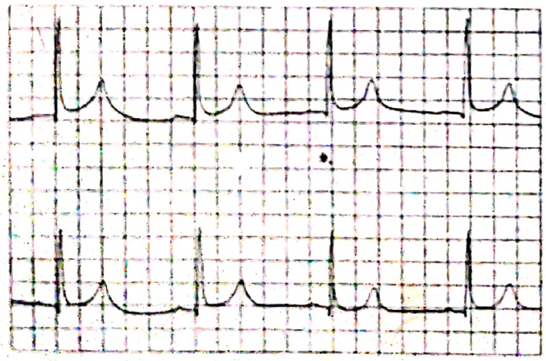


Fig. 32. Miocardită reumatismală; înregistrare ECG. Extrasistole ventriculare unifocale rare; unde microvoltate în D1.

Intervalul dintre coree şi manifestările reumatice precedente sau ulterioare poate fi scurt sau de mai mulţi ani. Coreea debutează acut, cu tulburări emoţionale (labilitate emoţională, izbucniri neadecvate de rîs sau plîns), urmate de instabilitate şi apoi de *mişcări involuntare*, necoordonate, „smucite", neintenţionale. Mişcările sînt obişnuit bilaterale dar — deşi neobişnuită — unilateralitatea (hemicoreea) este posibilă. Evoluează progresiv, pe o perioadă de mai multe săptămîni şi variază ca intensitate. În unele cazuri sînt declanşate numai de excitaţii sau eforturi, în altele devin violente, pînă la autolezare. Sînt notate de asemenea disabilitatea (stîngăcia) generală şi deteriorarea vorbirii sau/ şi a scrisului (specimene seriate de caligrafie pot documenta evoluţia afecţiunii). Astenia musculară este obişnuit prezentă (forţa musculară este diminuată). Reflexul patelar este modificat. Copilul are dificultăţi de a număra rapid. Se poate ajunge la ataxie şi tulburări grave de vorbire[1]. Puseul coreic este — ca şi RAA — *autolimitat* (aproximativ, de asemenea, 3 luni).

Fig. 33. Miocardită reumatismală; înregistrare ECG. Bloc atrioventricular de gradul I (intervalul P—R = 0.20 secunde). Suprasolicitare ventriculară stîngă. Tulburări de repolarizare.



Eritemul marginat (inelar) Leiner este un *rash* cutanat caracteristic, prezent la 10% din bolnavii cu RAA, în special în cazurile severe; este rar întîlnit în alte boli. Uneori apare izolat, fără alte manifestări reumatice. Este maculo-eritematos, circinat, de culoare roz. În evoluţie, elementele pălesc în centru şi se unesc între ele, realizînd un model serpiginos. Nu este pruriginos, nici dureros. Se localizează obişnuit pe părţile protejate (acoperite) ale corpului (trunchi; mai puţin pe membre), respectă faţa şi se accentuează prin aplicare de căldură locală. Rareori leziunea are aspect de eritem multiform. Dispare după cîteva ore pînă la cîteva zile şi poate apărea intermitent (în valuri) pe o perioadă de săptămîni sau luni.

Nodulii subcutanaţi Meynet survin, de asemenea, mai frecvent în cazurile severe (boală reumatică bine instalată sau cu atacuri multiple). Sînt de consistenţă fermă, nedureroşi şi mobili. Pielea suprajacentă este liber mobilizabilă şi neinflamată. Nodulii au un diametru de 0,1—1 sau 2 cm. Sînt localizaţi pe suprafeţele de extensie ale articulaţiilor mari, sub pielea păroasă a capului (scalp) sau în locurile în care suprafeţele osoase sînt superficiale, proeminînd sub piele (apofize spinoase vertebrale, scapule).

---

[1] Manifestările coreice vor fi diferenţiate de: ticuri, intoxicaţii cu fenotiazine, coree Huntington boală Wilson.

Alte semne clinice (considerate minore). *Angina premonitorie* este semnalată, obişnuit anamnestic, ca disfagie febrilă şi detectată în 50% din cazuri. *Febra* şi *artralgiile*[1] sînt foarte frecvente. Febra este prezentă din stadiul precoce şi este moderată; rareori atinge 39,5—40° C. Fac excepţie bolnavii la care singura manifestare este coreea şi / sau cei care au primit aspirină sau cortizon şi la care debutul este afebril. Febra scade la valori mici (subfebrilitate) după prima săptămînă şi poate persista astfel 2—4 săptămîni. *Pneumonia reumatică* este greu de diferenţiat clinic de alte forme etiologice de pneumonie. Survine asociată cu o boală reumatică extensivă de inimă. *Epistaxisul* netraumatic apare la mai puţin de 10% din bolnavii cu RAA (uneori este un semn izolat şi nu are valoare pentru diagnostic). *Paloarea* evidentă însoţită de *anemie* se notează la bolnavii cu leziuni cardiace active, severe. Au mai fost notate: dureri precordiale, abdominale sau lombare; stare „de rău"; scădere ponderală; vărsături.

Semne de laborator. Evidenţa paraclinică a infecţiei streptococice cuprinde cele mai importante teste ale bolii incitatoare, primare. Frecvenţa *izolării din faringe a streptococului beta-hemolitic, grupa A* în perioada în care au apărut simptomele bolii reumatice este direct legată de numărul determinărilor (culturilor) efectuate şi de tratamentul precedent. *Testele anticorpilor streptococici* furnizează cele mai *constante* date asupra infecţiei streptococice recente. Testul ASLO (ASO) este cel mai larg folosit. Nivelul normal în populaţia martor depinde de vîrstă, sezon şi loc geografic. La copii de vîrstă şcolară (în zonele temperate şi în anotimpurile reci) titruri mai mici de 250 u. Todd sînt considerate normale, iar titruri de 250—300 u. Todd, valori „limită". La sugar şi la adulţii în vîrstă, în mod normal, valorile sînt mai mici, putînd fi considerate crescute semnificativ, titruri de 200—250 u. Todd. 60% din reumatici au valori mai mari de 400—500 u. Todd. Dacă bolnavul este suspect de RAA dar titrul ASLO este normal, devine necesară determinarea nivelului anticorpilor la alte antigene streptococice. Aceste teste speciale de determinare a anticorpilor sînt necesare mai ales în *coree*, în care posibilitatea ca titrul ASLO să fie normal este mai mare decît în alte forme de reumatism. Dacă evoluţia bolii este lungă (3 luni) este posibilă, în evoluţie, scăderea (pînă la normalizare) a titrului ASLO. La bolanvii care au primit penicilină în scop profilactic, determinarea seriată a anticorpilor streptococici este utilă pentru detectarea precoce a formelor subclinice de noi infecţii streptococice care pot declanşa recurenţe. Determinarea titrului anticorpilor la unele constituente celulare specifice ale streptococului din grupa A este de valoare în unele situaţii. Anticorpii cord-reactivi, adsorbabili pe membrana streptococică pot fi în titru mai crescut la bolnavii cu boală reumatică de inimă decît la cei cu RAA fără cardită, iar persistenţa lor trădează susceptibilitatea la recurenţă.

Activitatea inflamatorie este evidenţiată prin demonstrarea *reactanţilor de fază acută:* accelerarea VSH (obişnuit peste 50—60 mm/oră) şi prezenţa proteinei C-reactive circulante. Deşi nespecifici pentru RAA, reactanţii de fază acută sînt practic constant prezenţi în stadiile precoce ale bolii netratate şi reprezintă teste fidele pentru documentarea obiectivă că boala este încă activă sau persistentă. Fac excepţie *coreea pură* şi *eritemul marginat* izolat. Se va mai avea în vedere şi faptul că o eventuală anemie concomitentă face ca VSH să fie şi mai accelerată iar insuficienţa cardiacă congestivă scade valorile VSH. Proteina C-reactivă nu este influenţată de anemie dar poate fi pozitivată de insuficienţa cardiacă.

---

[1] Două sau mai multe articulaţii sînt dureroase; lipsesc tumefacţia, căldura şi durerea.

Complementul seric (trădînd existenţa şi intensitatea conflictului imun) este inconstant scăzut.

Electroforeza proteinelor serice înregistrează „clasic" hipoalbuminemie, creşterea semnificativă a alfa-2-globulinelor şi moderată hipergammaglobulinemie (inconstantă).

Fibrinemia este semnificativ crescută.

Tirozin-mucoproteina serică are nivel crescut.

Modificările hematologice sînt discrete şi inconstante: anemie normocromă moderată şi leucocitoză cu polinucleoză.

Diagnosticul pozitiv. Practic nu există semne clinice sau teste strict specifice de RAA, aşa încît stabilirea diagnosticului, instituirea unui tratament curativ foarte agresiv şi recomandarea unei profilaxii de foarte lungă durată angajează răspunderea medicului. Pentru „minimalizarea" erorilor au fost formulate numeroase reţete de diagnostic pozitiv. Iniţial, Jones şi Duckett în anul 1944 au „pus ordine" în evaluarea clinică a bolii, enunţînd cunoscutele lor criterii. Acestea au fost în mai multe rînduri completate şi / sau modificate (tabelul 45) dar — în linii generale — au rămas aceleaşi, pentru că, deşi există puţini bolnavi care nu se încadrează în „criteriile lui Jones" s-a considerat că aceşti bolnavi au un prognostic bun chiar dacă nu fac o profilaxie corectă. Diagnosticul pozitiv se bazează pe o combinaţie de manifestări caracteristice ale bolii. Jones a preconizat asocierea a două semne majore sau a unui semn major cu două semne minore pentru stabilirea diagnosticului[1]. Este evident că semnele majore sînt mai importante decît

TABELUL 45

Criteriile Jones pentru diagnosticul de RAA, modificate

Manifestări majore	Manifestări minore		Alte criterii şi/sau manifestări
	Clinice	De laborator	
Cardită Poliartrită Coree Sydenham Eritem marginat Noduli subcutanaţi	RAA sau boală reumatică de inimă antecedentă Poliartralgie Febră	Reactanţi de fază acută: accelerarea VSH, proteina C reactivă; leucocitoză, ECG: prelungirea intervalului P-R	Evidenţă de infecţie streptococică precedentă: titrul ASLO (sau alţi anticorpi streptococici) crescut, cultură din exsudat faringian pozitivă pentru streptococ beta hemolitic grupa A, scarlatină recentă Dureri abdominale, epistaxis netraumatic, tahicardie, pneumonie reumatică, dureri precordiale, scădere în greutate, oboseală.

Notă: În cadrul manifestărilor minore se poate înscrie (H. Stollerman, 1974) şi *boala poststreptococică minoră* care se defineşte ca o asociere persistentă (după infecţia streptococică) a următoarelor semne: titru ASLO crescut, VSH accelerată (peste 40 mm/oră), artralgii, stare subfebrilă, astenie, anorexie, indispoziţie, unele tulburări electrice (PR alungit, T inversat).

---

[1] Se consideră că există şi o formă „latentă" de RAA denumită *sindromul poststreptococic minor*, în care diagnosticul se bazează numai pe asocierea unor semne minore (titrul ASLO persistent crescut asociat cu cel puţin două din următoarele semne: VSH accelerată peste 40 mm/oră care persistă 2—3 săptămîni după „stingerea" infecţiei faringiene, artralgii, stare subfebrilă, alungirea intervalului P—R (sau alt semn electric: undă T inversată), modificări ale stării generale (anorexie, astenie, indispoziţie). Diagnosticul de sindrom poststreptococic minor se stabileşte aşadar în *absenţa oricărei manifestări majore*.

cele minore, astfel că un diagnostic bazat pe două manifestări majore este mai sigur decît diagnosticul bazat pe două semne minore și un semn major. O a doua mențiune „de corecție“ este necesitatea excluderii altei boli care poate mima RAA, pentru că realizează asocieri similare de semne. O asemenea boală trebuie exclusă prin teste adecvate mai ales dacă este vorba de un bolnav suspect de RAA care are numai o singură manifestare majoră, tabloul bolii este atipic și evidența serologică a bolii streptococice lipsește.

Evidența clinică, bacteriologică sau serologică de boală poststreptococică „potențează“ valoarea semnelor de RAA și — cu excepția coreei pure — un titru ASLO sau al altor anticorpi streptococici, normal la două determinări succesive, poate pune la îndoială diagnosticul.

În sfîrșit, o a patra corecție necesară, este demonstrarea *caracterului autolimitat* al RAA și *corticosensibilitatea* (tabelul 46).

Diagnosticul diferențial. Asocierea „febră-artrită-reactanți de fază acută pozitivi“ este proprie RAA dar poate fi întîlnită și în alte boli: artrita reumatoidă, artrita bacteriană, boala serului, LED, endocardita bacteriană, anemia „*sickle cell*“, purpura Henoch-Schönlein, leucemia acută sau simplă hipersensibilitate la penicilină.

Durerea abdominală poate fi prezentă în purpura Henoch-Schönlein, leucemia acută și anemia *sickle cell.*

TABELUL 46

Criterii de diagnostic în boala reumatică acută poststreptococică[1]
(modificate de autor)

<table>
<tr><th colspan="2">Evidența anamnestică, bacteriologică[2] sau serologică[3] de boală poststreptococică</th></tr>
<tr><th colspan="2">Manifestări clinice și paraclinice</th></tr>
<tr><th>Majore</th><th>Minore</th></tr>
<tr><td>Poliartrită sau monoartrită febrilă</td><td>Reactanți pozitivi de fază acută (VSH și proteina C reactivă)</td></tr>
<tr><td>Cardită (clinic și ECG)</td><td>Anamneză personală și/sau familială de boală reumatică</td></tr>
<tr><td>Coree</td><td>Artralgii</td></tr>
<tr><td>Eritem marginat</td><td>Leucocitoză și anemie</td></tr>
<tr><td>Noduli subcutanați</td><td>Tahicardie discordantă cu temperatura</td></tr>
<tr><td></td><td>Alte manifestări: dureri abdominale, epistaxis netraumatic, pneumonie, dureri precordiale, oboseală, scădere ponderală</td></tr>
<tr><td colspan="2">Excluderea altor boli cu manifestări similare[4]</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evoluție autolimitată</td></tr>
<tr><td colspan="2">Corticosensibilitate</td></tr>
</table>

[1] Denumirea este mai adecvată, etiologia fiind certă.
[2] Prezența streptococului beta-hemolitic grupa A, în exsudatul faringian.
[3] Titlul ASLO, sau al altor anticorpi streptococici, crescut.
[4] Este vorba de bolile care pot avea comune cu boala reumatică, două semne majore sau asocierea unui semn major cu două minore.

Eritemul inelar Leiner poate fi confundat cu eritemul multiform și chiar cu urticaria sau cu eritemul nodos, deși particularitățile sale ar trebui să facă să fie evitată eroarea (nu este pruriginos, nu este dureros și este foarte puțin reliefat).

Deși RAA poate evolua și *monoarticular*, dacă o artrită nu este migratoare și nici nu se asociază cu un al doilea semn major, diagnosticul de RAA este hazardat.

Osteomielita și alte leziuni osoase sau osteoarticulare vor fi luate în discuție în toate cazurile, în stadiul precoce al RAA.

Artralgiile din RAA nu vor fi confundate cu durerile de creștere vag localizate și limitate la membrele inferioare, obișnuit prezente noaptea și dispărînd dimineața, cu durere neexacerbată de mișcare și ameliorată de masaj.

Miocardita și *pericarditele* reumatice nu vor fi confundate cu cele de origine virală mai frecvente la vîrstele „subreumatice“ (nou-născut, sugar, copil mic).

Coreea trebuie diferențiată de stări de agitație, ticuri și atetoză.

Nodulii subcutanați pot fi văzuți în artrita reumatoidă a adultului în vîrstă, fără boală de inimă.

Formele clinice sînt numeroase. Cităm: forma cu *artrită febrilă* (mai frecvent poliartrită, mai rar monoartrită), asociată cu *cardită* la primul puseu, în 30—40% din cazuri; forma *poliartralgică* dar cu *cardită severă;* forma *coreică* în care artrita este neobișnuită, suflurile cardiace rare și testele inflamatorii rareori pozitive (coreea apare adesea după 2—6 luni de la infecția inițială); forma cu *cardită* fără manifestări articulare[1].

Tratamentul. Profilactic este vizată infecția streptococică. Prevenția *primului atac*[2] este mai dificilă decît prevenția recurențelor, pentru că există dificultăți în detectarea clinică și, ulterior, bacteriologică a bolii streptococice, iar copiii la care a fost izolat streptococul pot fi totdeauna diferențiați de purtătorii de streptococ, care în momentul examinării au o boală faringiană nestreptococică. Pentru prevenția bolii reumatice este esențială eradicarea infecțiilor streptococice. Vor fi tratați copiii cu boală clinică, purtătorii, precum și contacții celor bolnavi. Durata tratamentului va fi de 10—14 zile. Se recomandă Penicilina G cristalină 800 000—1 200 000 u/zi i.m. *Amigdalectomia* nu previne atacurile inițiale și are dezavantajul că mișcorează posibilitățile de diagnostic clinic al anginei streptococice.

Prevenția *recurențelor comportă* tratament penicilinic *continuu* timp de 5 ani. Va fi prelungită durata, la adulții tineri în timpul efectuării stagiului militar, la îngrijitoarele de copii, la profesorii din școli și în toate cazurile în care expunerea la infecția streptococică este posibilă. Medicamentul electiv este benzatin-penicilina i.m. (Moldamin, Extencilline) 600 000—1 200 000 u, săptămînal sau la 2 săptămîni[3]. Profilaxia orală cu Penicilină V este inferioară, căci eficiența acesteia este condiționată și de cooperarea bolnavului, absorbția adecvată și administrarea corectă (înghițirea tabletelor, administrarea la 3 ore după masa precedentă și cu o oră înainte de următoarea).

În caz de alergie dovedită, în prezent sau anamnestic, penicilina va fi înlocuită cu Eritromicină 30 mg/kg corp / zi[4] sau Sulfamide (sulfadiazină) 0,5—1 g/zi, oral, în doză unică. Penicilina G, tamponată, 250 000 u, oral, de 2 ori pe zi conferă aceeaşi protecţie ca sulfadiazina dar este mai puţin eficientă decît benzatin-penicilina G, i.m.

---

[1] Pot fi descrise astfel, următoarele *forme clinice:* forma cu *cardită;* forma poli- sau monoarticulară; forma cu coree; sindromul post- streptococic minor (RAA fără nici un semn major sau RAA latent).

[2] Bolnavii care au avut RAA au un risc de 150 de ori mai mare de a face un nou puseu, dacă profilaxia infecției streptococice nu este făcută corect.

[3] După unii autori: 1 200 000 u lunar.

[4] Sau 250 mg de 2 ori pe zi, oral.

Tratamentul curativ se adresează puseelor acute (prim puseu sau recurenţe). Obiectivul pe termen scurt este salvarea vieţii la bolnavii cu cardită severă şi eliminarea (alinarea) disconfortului articular. Obiectivul pe termen lung este direcţionat spre minimalizarea riscului bolii valvulare reziduale şi prevenirea recurenţelor.

Repausul la pat este recomandabil în stadiul acut şi va fi respectat cu stricteţe numai la cei cu semne de insuficienţă cardiacă. Mobilizarea copilului se va face progresiv şi se începe din a doua săptămînă de boală la bolnavii fără cardită şi între a 3-a şi a 12-a săptămînă la cei cu cardită, în funcţie de severitatea şi progresiunea acesteia. Repausul la pat, prelungit nejustificat, poate avea efecte negative de ordin psihologic şi de instruire şcolară. Copilul poate reîncepe şcoala după „stingerea" completă a procesului reumatic: nu mai puţin de 2 luni; în medie 3 luni (± 1 lună) la copiii fără cardită şi 4 luni (± 2luni) la cei cu cardită. După vindecare nu sînt necesare restricţii fizice dacă nu există cardiomegalie persistentă dar va fi evitată practicarea sporturilor competitive, de performanţă.

Dieta va fi diferenţiată după forma şi faza bolii. Restricţia de sodiu va fi mai strictă în faza inflamatorie (febră, artrită) şi la bolnavii cu insuficienţă cardiacă. Ulterior va fi moderată (în legătură cu administrarea corticosteroizilor). Suplimentarea aportului de proteine, K şi Ca este, de asemenea, necesară. Nu sînt necesare alte recomandări dietetice.

Corticoterapia nu va fi începută decît dacă diagnosticul este sigur, dar aceasta se va face cît mai repede posibil. Doza de atac cu Prednison este de 60 mg/m²/ /zi, sau 2 mg/kg corp/zi [1], administrată ca terapie de scurtă durată (de atac), timp de 2—3 săptămîni, după care se trece la scăderea progresivă a dozelor. Schema tratamentului steroid (ca şi doza, de altfel) va fi adaptată individual. Durata tratamentului variază între 6 săptămîni în formele uşoare la prim puseu, şi fără cardită; 8 săptămîni în formele la prim puseu cu cardită şi 12 săptămîni în formele cu puseuri repetate şi cardită severă. În „formula 6—8 săptămîni" schema va fi următoarea: cura de atac cu prednison 2 mg/kg corp/zi, timp de 2—3 săptămîni, scăderea treptată pînă la 1 mg/kg corp/zi în următoarele 2—3 săptămîni. Din acest moment (după 4—6 săptămîni, atunci cînd doza de prednison a ajuns la 1 mg/kg. corp/zi) se introduce în asociere aspirina, 60 mg/ /kg corp/ zi timp de 2 săptămîni, continuîndu-se scăderea treptată a prednisonului pînă la doza de 0,25 mg/kg corp/ zi şi încheindu-se astfel cura. În „formula 12 săptămîni", schema este similară numai că cele trei etape se prelungesc corespunzător pentru acoperirea perioadei de 12 săptămîni pe cură. Asocierea aspirinei în ultimele 2 săptămîni de tratament previne *rebound*-ul care survine mai frecvent în curele monomedicamentoase (steroide). În cursul tratamentului cortizonic recomandăm „pansament" gastric (Ulcerotrat, Pangastrin) şi suplimentarea incretei de potasiu [2]. Aspirina este mai puţin folosită ca unic medicament, majoritatea autorilor acordînd superioritate corticosteroizilor, în special în formele cu cardită şi/sau insuficienţă cardiacă congestivă, cu condiţia să se înceapă tratamentul cu prednison în primele 2 săptămîni de la debutul carditei şi să se continue timp de 6—10 săptămîni. Se apreciază, în plus, că prednisonul este superior în prevenirea sechelelor cardiace reziduale. Totuşi sînt autori care apreciază că aspirina are efecte superioare în rapiditatea dispariţiei febrei şi fenomenelor articulare. Dacă opţiunea s-a făcut pentru acest medicament, se va recomanda o doză de 100 mg/kg corp/zi [1], divizată în 4 prize timp de 2 săptămîni după care doza va fi scăzută la 2/3 (timp de 2—3 săptămîni) şi apoi la 1/2 (încă 2—3 săptămîni) pînă la epuizarea unei cure totale de 6—8 săptămîni [2]. Toleranţa pentru aspirină poate fi precară la unii bolnavi (greţuri, vărsături, scăderea acuităţii auditive, hiperpnee). Caşetele „enterice" sînt mai bine tolerate. Asocierea salicilaţilor cu bicarbonatul de sodiu minimalizează tendinţa la acidoză, dar diminuă eficacitatea medicamentului.

---

[1] Nu va fi depăşită doza de 80 mg/zi.

O altă schemă: prednison 2 mg/kg. corp/zi, oral, 2 săptămîni; în a 3-a săptămînă se reduce la 1 mg/kg. corp/zi şi se asociază aspirina 50 mg/kg corp/zi. La sfîrşitul celei de a 3-a săptămîni se opreşte administrarea prednisonului şi se continuă cu aspirină 8 săptămîni.

Nu există dovezi că agenţii antiinflamatori au efecte favorabile asupra *coreei* şi *eritemului marginat* iar efectele asupra *nodulilor subcutanaţi* sînt discutabile.

Terapia antimicrobiană, deşi importantă numai pentru profilaxia unor infecţii streptococice, va fi prescrisă şi bolnavilor în faza acută (inclusiv în formele cu coree) de îndată ce diagnosticul a fost stabilit şi, în prealabil, a fost recoltat exsudatul faringian pentru examenul bacteriologic. Scopul acestei terapii este eradicarea streptococilor reziduali din grupa A. Se administrează Penicilină G 800 000—1 200 000 u/zi, i.m., în doze fracţionate, la 6 ore, timp de 10—14 zile, după care se va începe profilaxia cu benzatin-penicilină. Poate fi utilă pentru tratamentul antiinfecţios al episodului acut şi o singură doză de 600 000—1.2 00 000 u. benzatin-penicilină G (Moldamin) sau penicilină orală (fenoxipenicilină) 125—250 mg (200 000 u — 400 000 u) de 4 ori pe zi, timp de 10 zile. La bolnavii alergici la penicilină, se înlocuieşte penicilina cu Eritromicină propionil 200—400 mg de 4 ori pe zi.

Digitala şi *diureticele* vor fi folosite în formele cu insuficienţă cardiacă. Bolnavii de RAA pot avea sensibilitate particulară la digitală.

Tratamentul *mişcărilor coreice* este simptomatic (nu există tratament specific), boala retrocedînd spontan în cîteva săptămîni sau luni. Se folosesc fenobarbitalul 2 — 3 mg/kg corp / de 3 ori pe zi sau clorpromazina 1,5 mg/kg corp / zi sau, la copilul mare, 15—25 mg de 3 ori/ /zi [3] sau Majeptil începînd cu 5 mg şi crescînd la 2—3 zile doza, pînă la 10—20 mg / zi la copilul mare, în funcţie de toleranţă. Poate fi administrat, de asemenea, cloral hidrat 250—500 mg de 2—3 ori/ zi. S-au obţinut rezultate bune cu Haloperidol în doză start de 0,5—1 mg de 2—3 ori/zi (nu se administrează sub vîrsta de 12 ani). În cazuri uşoare se pot obţine rezultate bune cu Meprobamat . Prednisonul dă ocazional rezultate spectaculare. Evitarea zgomotului, luminii excesive şi autoinjuriilor (în formele severe) este deosebit de importantă. Profilaxia antistreptococică (penicilină sau sulfamide) se va face şi în coreea pură.

Evoluţie. Boala—corect tratată—poate evolua într-un singur puseu sau în pusee repetate (unul sau mai multe), recurenţele (noile pusee) fiind mai frecvente la bolnavii cu leziuni cardiace preexistente. S-a observat că recăderile implică de obicei regiunile pe care le-a afectat la primul puseu. La bolnavii la care primul puseu a fost numai articular, fără cardită, recăderile vor fi, de asemenea, exclusiv articulare sau, eventual, cu coree.

---

[1] Doza maximă de aspirină nu va depăşi 5 g/zi indiferent de greutate. Trebuie atinsă o salicilemie de 20—25 mg/100 ml.

[2] Altă schemă pentru formele uşoare de boală: Aspirină 100 mg/kg corp/zi, divizată în 4 prize, oral, timp de o săptămînă. Se reduce apoi doza la 50 mg/kg corp/zi şi se menţine la acest nivel o lună. *Sindromul poststreptococic minor* poate fi tratat cu această schemă sau cu aspirină în doză de 90—100 mg/kg corp/zi, 2 săptămîni apoi se scade doza la 60—70 mg/kg corp/zi şi se continuă astfel încă 4 săptămîni. Corticoterapia nu este necesară în acest „sindrom" (dacă încadrarea este corectă) iar profilaxia penicilinică poate fi scurtată la 1 an.

[3] Doză iniţială. Se poate creşte doza lent pînă cînd mişcările sînt marcat reduse sau dispar.

Puseul acut evoluează, sub tratament sau spontan, destul de rapid. Febra și manifestările articulare retrocedează în cîteva zile. Reactanții de fază acută (în special VSH) pot persista mai multe săptămîni. În general, se poate aprecia că boala „este stinsă“ din punct de vedere clinic la sfîrșitul primei sau celei de a doua săptămîni deși, la unii bolnavi, simptomele pot persista mai mult timp. Oricum, terapia va fi continuată pînă la terminarea curei (8—12 săptămîni), căci boala reumatică acută *trebuie tratată atît timp cît ar fi necesar ca afecțiunea să se vindece spontan*. Se apreciază că, în absența carditei, durata medie de persistență a activității reumatice este de 89 ± 27 zile; cînd există cardită durata crește la 124 ± 38 zile.

Rebound-urile apar, uneori, odată cu reducerea dozelor de prednison sau cînd se trece la terapia discontinuă. Formele *subclinice* sînt detectate prin testele de laborator (reactanții de fază acută) iar cele *clinice* prin reapariția febrei și artralgiilor (mai rar cardită francă, excepțional cardită severă). *Rebound*-ul se remite spontan sau prin terapie cu aspirină.

Bolnavii cu *boală de inimă reumatică* preexistentă au o susceptibilitate crescută la *endocardită bacteriană subacută*.

Recurențele apar mai frecvent la bolnavii neprotejați profilactic și sînt mai frecvente la copiii mici, la cei cu boală de inimă și la bolnavii care au avut deja pusee multiple. Riscul apariției reumatismului după infecția streptococică este de 10 ori mai mare la bolnavii care au avut un prim puseu.

Prognosticul depinde de existența carditei de la primul puseu, de dauna reziduală produsă de cardită și — în special — de prezența sau absența recăderilor cu cardită. La primul puseu, chiar dacă acesta este sever și se asociază cu cardită sau cu insuficiență cardiacă, practic nu se mai înregistrează cazuri mortale, cu condiția unei terapii corecte. Bolnavii judicios tratați în faza critică și post-critică (profilactic) vor avea o viață perfect normală dacă nu rămîn cu sechele cardiace. *Artrita* nu este *niciodată* infirmizantă. Bolnavii cu tulburări cardiace reziduale sînt dependenți de tipul, de severitatea și de evoluția sechelelor.

În formele cu coree, după dispariția mișcărilor pot rămîne tulburări psihice, dar nu se poate preciza dacă acestea au preexistat coreei, pe care au precipitat-o, sau sînt consecințe ale coreei.

ARTRITA REUMATOIDĂ

Definiție. Artrita reumatoidă este o boală *mezenchimală* caracterizată prin *sinovită* cronică[1] asociată cu manifestări extra-articulare, *sistemice*[2] variate. Ca și în celelalte “boli reumatice“, cauzele și patogenia sînt incerte și lipsesc criterii precise de diagnostic.

Etiologie și patogenie. Două ipoteze sînt mai frecvent menționate: teoria hipersensibilității sau de „boală autoimună“ și teoria infecțioasă. Ipoteza că artrita reumatoidă implică declanșarea unor *mecanisme imune* la stimuli necunoscuți se sprijină pe demonstrarea anticorpilor reactivi cu IgG (factorilor reumatoizi). Complexele imune de factor reumatoid și imunoglobulină[3] întrețin inflamația sinovială și sînt responsabile de producerea vasculitei. Fixarea complementului se soldează cu scăderea nivelului său în lichidul sinovial. Antigenul responsabil de aceste „secvențe“ imune nu a fost identificat [1]. Susceptibilitatea indivizilor cu sindroame de imunodeficienţă (hipogamaglobulinemie, deficienţă de Ig A) a fost de asemenea invocată dar aceste sindroame nu au fost identificate la bolnavii cu artrită reumatoidă. Ipoteza *infecţioasă* a fost sugerată de izolarea din sinovia afectată a unor microorganisme. În unele recoltate de lichid sinovial au crescut micoplasme şi bacterii difteroide. Acestea pot produce la animale de experienţă sinovită cronică similară artritei reumatoide umane. Rolul posibil al virusurilor a fost susţinut prin demonstrarea faptului că fibroblaştii din sinovia afectată sînt rezistenţi la infecţia rubeolică prin eventuala colonizare precedentă. Legătura cu virusurile lente este încă în curs de cercetare. Oricum, se poate aprecia că ipoteza referitoare la un virus intracelular care provoacă alterarea răspunsului imun în unele ţesuturi şi, consecutiv, tulburări de permeabilitate în ţesuturile afectate „este atractivă dar neconfirmată pe deplin“. Au fost invocaţi şi *alţi factori etiologici*. Nu există însă dovezi că artrita reumatoidă este o boală ereditară, deşi poate apărea uneori în fratrii. Dovezile pentru predispoziţia familială sînt „sărace şi echivoce“ Rolul infecţiilor virale sistemice acute, traumatismului articular, bolilor intercurente (pot produce exacerbări), perturbărilor climatice sau *stress*-ului fizic şi psihic este greu de evaluat [2]. *Incidenţa* bolii a fost variabil apreciată. Rapoarte recente estimează că în SUA sînt înregistrate 250 000 de cazuri la copii. Artrita reumatoidă nu este o boală rară; poate debuta la orice vîrstă şi este, în general, mai frecventă la fete. Rămîne neclar dacă deosebirile dintre boala adultului şi boala copilului ţin de gazdă sau de boala însăşi.

---

[1] Mono- sau poliartropatie nemigratorie cu tendință de implicare a articulațiilor mari și interfalangiene proximale și evoluție *mai lungă de 3 luni*.

[2] Febră, *rash* eritematos, adenopatii și leucocitoză; ocazional, iridociclită, pleurită, hepatită și nefrită.

[3] În lichidul sinovial au fost demonstrate complexe imune de IgG și celule fagocitare.

Tablou clinic. Se descriu trei variante (modele) clinice: artrita reumatoidă sistemică, artrita reumatoidă pauciarticulară şi artrita reumatoidă poliarticulară.

Artrita reumatoidă sistemică (forma acută febrilă, descrisă de George Still [3]) însumează 25% din cazuri fiind mai comună la copiii sub 4 ani. Apare în 50—60% din cazuri la băieţi şi se caracterizează prin triada: *febră* ridicată intermitentă (100% din cazuri), cu caracter septic („subsepsis alergica“ sau „hiperergica“), *rash* reumatoid (90% din cazuri), macular, fugace dar recurent, de culoarea icrelor de Manciuria, şi *poliartrită* cu debut tardiv (uneori după mai multe luni de la debutul semnelor sistemice) şi intensitate variabilă (uneori artrită tranzitorie, artralgii sau numai mialgii). Artrita se soldează cu disabilităţi articulare severe în 20% din cazuri (cel mai mare procent dintre toate formele). *Celelalte semne* sînt hepatosplenomegalia şi/sau limfadenopatia generalizată (85% din cazuri), pleurita şi/sau pericardita (35%), durerea abdominală (10%), leucocitoza marcată (85%), uneori cu aspect leucemoid, şi anemia accentuată. Iridociclita, factorul reumatoid şi anticorpii antinucleari nu se semnalează în forma sistemică. Boala are evoluţie episodică şi autolimitată (în mai multe luni, după care poate reapărea). La unii bolnavi artrita se cronicizează şi persistă după remiterea semnelor sistemice. Remiterea semnelor sistemice poate fi expectată timp de 1 an. Rareori, se notează reapariţia manifestărilor sistemice la vîrsta de adult chiar dacă persistă artrita cronică.

Artrita reumatoidă pauciarticulară însumează 35% din cazuri şi apare în aproape 70% din cazuri la fete. Se caracterizează prin implicarea asimetrică a unui număr mic de *articulaţii* sau a unei singure articulaţii, în special mari, care susţin greutatea (genunchi, gleznă). Artrita (sinovita) este obişnuit uşoară, uneori nedureroasă; poate fi recurentă sau cronică dar este rareori infirmizantă. Manifestările sistemice sînt necomune. *Iridocilita* survine în 25–30% din cazurile de artrită reumatoidă pauciarticulară, debutînd insidios cu durere, roşeaţă, fotofobie şi diminuarea acuităţii vizuale, uni-sau bilateral[1]. Modificările oculare pot fi detectate precoce cu lampa cu fantă, evoluează progresiv şi lasă sechele: sinechii, cheratopatie, cataractă, glaucom secundar, degenerarea globului, orbire definitivă posibilă. Este necesar ca toţi copiii cu boală pauciarticulară să fie examinaţi oftalmologic cel puţin de 3–4 ori pe an în primii 5 ani de boală (sau pînă la pubertate), pentru depistarea precoce a leziunilor. *Anticorpii antinucleari* sînt prezenţi în 25% din cazuri. Dintre *celelalte manifestări* extraarticulare sînt citate febra, hepatosplenomegalia şi limfadenopatia, moderate, şi anemia uşoară. Aceste manifestări sînt mai puţin constante decît în forma sistemică. Factorul reumatoid este rareori decelat.

---

[1] Studii virusologice exhaustive au eşuat în tentativa de a izola un antigen. Există însă posibilitatea ca infecţia virală sau alterarea ţesuturilor normale să reprezinte cauza. În unele cazuri pot exista relaţii cu antigenul HL-A W27 de histocompatibilitate.

[2] Aceşti factori pot acţiona declanşator dar nu par să reprezinte cauza fundamentală a bolii.

[3] Still a descris constelaţia febră, *rash*, artrită, hepatosplenomegalie, leucocitoză şi poliserozită.

Artrita reumatoidă poliarticulară are cele mai multe asemănări cu poliartrita cronică evolutivă (PCE) a adultului. Însumează 40% din cazuri şi apare în 80% la fete. Principalul semn, *poliartrita*, obişnuit simetrică afectează orice articulaţie, atît mare cît şi mică dar, cu predilecţie, articulaţiile mici şi survine precoce în evoluţia bolii, insidios sau brusc. Este consecinţa îngroşării sinovialei, edemului periarticular şi prezenţei de lichid în articulaţie, la care se adaugă spasmul muscular. Poate evolua cu distrugeri, ankiloză şi contracturi, dînd disabilitate articulară severă în 15% din cazuri. *Creşterea* poate fi interferată. Factorul reumatoid este prezent în 10–15% din cazuri iar anticorpii antinucleari în 25%. Manifestările *extraarticulare* sînt mult mai şterse decît în forma sistemică. Iridocilita şi pericardita sînt rare. Se pot totuşi nota: febră mică, oboseală uşoară, hepatosplenomegalie şi limfadenopatie, anemie discretă. Uneori, apar deasupra zonelor destinse prin presiune (prin relief osos) noduli reumatoizi. În *evoluţie*, bolnavii tind să aibă artrită de lungă durată, deşi boala poate avea „creşteri şi descreşteri".

Examene de laborator. Nu există nici un test specific pentru diagnostic. *VSH* este semnificativ crescută în majoritatea cazurilor, înregistrînd adesea cifre foarte ridicate[2]. *Fibrinemia* este de asemenea crescută. *Electroforeza* proteinelor serice înscrie hipoalbuminemie şi creşterea fracţiunilor alfa-2 şi gammaglobulinelor[3]. Unele sau altele dintre serum-*imunoglobuline* pot fi crescute. Titrul ASLO este normal. *Anemia* este prezentă, cu deficienţă de fier, reticulocitoză scăzută şi test Coombs negativ. *Leucocitoza* este mare (10 000 pînă la 75 000/m^3), uneori cu reacţie leucemoidă. *Factorii reumatoizi* sînt detectaţi în forma poliarticulară, rareori în cea pauciarticulară şi sînt absenţi în forma sistemică[4]. Testele negative nu se pozitivează ulterior chiar dacă evoluţia bolii este îndelungată. *Anticorpii antinucleari* sînt găsiţi în 25% din cazurile cu forme poli- şi pauciarticulare, în special în formele cu iridociclită şi pot servi ca un indicator al acestei complicaţii. *Celulele lupice* pot fi uneori demonstrate. *Lichidul sinovial* este tulbure, bogat în proteine, cu o celularitate de 5 000–50 000/mm^3, predominant neutrofilă, glucoză scăzută, complement normal sau scăzut, colagenază crescută şi prezenţa inconstantă de ragocite (polinucleare care au fagocitat complexe antigen-anticorp, factor reumatoid şi complement). Puncţia articulară se practică rar la copil.

Tabloul radiologic constă din osteoporoză şi periostită în regiunile articulaţiilor

---

[1] Mult timp poate fi asimptomatică.

[2] VSH normală nu infirmă diagnosticul.

[3] Reactanţii de fază acută înregistrează creşteri nespecifice.

[4] Global, testele pentru factor reumatoid sînt pozitive numai în 10–20% din cazuri, mai frecvent în formele cu debut la o vîrstă mai mare.

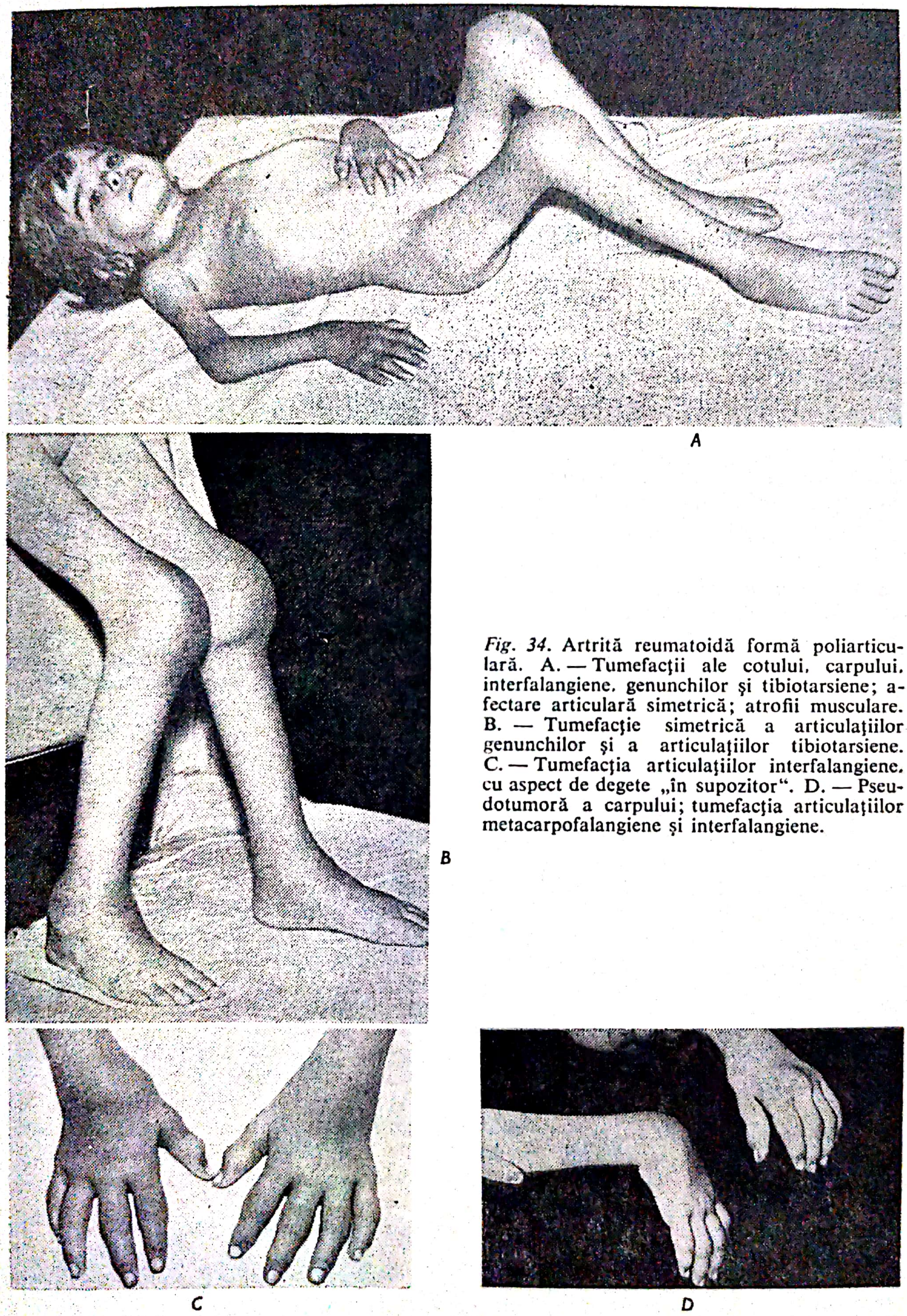


Fig. 34. Artrită reumatoidă formă poliarticulară. A. — Tumefacţii ale cotului, carpului, interfalangiene, genunchilor şi tibiotarsiene; afectare articulară simetrică; atrofii musculare. B. — Tumefacţie simetrică a articulaţiilor genunchilor şi a articulaţiilor tibiotarsiene. C. — Tumefacţia articulaţiilor interfalangiene, cu aspect de degete „în supozitor". D. — Pseudotumoră a carpului; tumefacţia articulaţiilor metacarpofalangiene şi interfalangiene.

afectate, tumefacţia ţesuturilor moi periarticulare. Mai tîrziu, la unii bolnavi se notează eroziuni subcondrale şi îngroşări ale cartilagiului, pînă la distrugeri şi fuzionări de oase, precum şi îngustarea spaţiului articular. Cele mai caracteristice modificări apar la încheietura mîinii şi la coloana cervicală. La unii bolnavi cu dureri în regiunea cefii va fi căutată radiografic subluxaţia cervicală.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe următoarele elemente: artrită nemigratorie, persistentă; manifestări extraarticulare, sistemice; evoluţie mai îndelungată de 3 luni (limita autolimitării în RAA); excluderea altor boli reumatice şi/sau de colagen. Biopsia sinovială este rareori necesară pentru excluderea unei monoartrite infecţioase; nu diferenţiază sinovita din artrita reumatoidă de alte leziuni reumatice.

Diagnosticul diferenţial se face cu *artritele infecţioase* (cu piogeni [1], tuberculoase, din boli infecţioase); *RAA poststreptococic* (caracter migrator al artritei, cardită asociată, titrul ASLO crescut, evoluţie nu mai lungă de 3 luni la un puseu) [2]; *leucemia acută* sau alte *malignităţi* (pot prezenta dureri şi tumefacţii articulare) [3]; *LED* (manifestări articulare discrete); *vasculita reumatoidă Schönlein* (purpură); boala inflamatorie intestinală (colita ulceroasă), *spondilita anchilozantă*, *dermatomiozita*, psoriazisul, *sindromul Reiter* (rar la copii) [4]; *bolile de imunodeficienţă; traumatismele articulare*, *subluxaţia epifizei capului femurului*, *boala Legg-Perthes* (necroză aspetică a capului femurului), *boala Osgood-Schlatter* (necroza aseptică a tuberozităţii tibiei), *sinovita acută toxică a şoldului*, *sinovita vilonodulară pigmentară* (hipertrofia sinovială monoarticulară).

Tratament. Luarea deciziei va avea în vedere 4 circumstanţe: lipseşte un tratament strict specific; durata tratamentului este lungă; prognosticul este în general bun la cei mai mulţi bolnavi; viaţa este rareori ameninţată. Principalele obiective ale tratamentului sînt, în aceste condiţii, alinarea durerii şi prezervarea funcţiei articulare (completă sau în limite acceptabile). *Prednisonul* produce cea mai rapidă retrocedare a simptomelor dar nu realizează o remisiune permanentă şi nu previne în toate cazurile (constant) leziunile sechelare articulare. În plus, induce supresia adrenală, interferează creşterea şi are alte efecte secundare (laterale) sau adverse, mai ales dacă durata curei se prelungeşte. Are indicaţii majore în iridociclita necontrolată topic, boala sistemică severă, pericardită, decompensare cardiacă. Doza iniţială este de 1,5—2 mg/kg.corp/zi. Pe măsură ce simptomele retrocedează se scade progresiv doza sau se trece la o terapie discontinuă (alternantă), pe o perioadă de săptămîni sau luni. Se vor avea în vedere două imperative: folosirea celei mai mici doze eficiente (mai puţin de 5 mg/zi dacă este posibil) şi reducerea la un minim a duratei tratamentului. *Aspirina* are avantajul unei afectate, tumefacţia ţesuturilor moi periarticulare. Mai tîrziu, la unii bolnavi se notează eroziuni subcondrale şi îngroşări ale cartilagiului, pînă la distrugeri şi fuzionări de oase, precum şi îngustarea spaţiului articular. Cele mai caracteristice modificări apar la încheietura mîinii şi la coloana cervicală. La unii bolnavi cu dureri în regiunea cefii va fi căutată radiografic subluxaţia cervicală.

---

[1] Artrita infecţioasă este obişnuit acută şi monoarticulară cu excepţia formelor cu Haemophilus influenzae şi gonococ care sînt migratorii. Un proces acut la o singură articulaţie, asociat cu febră, leucocitoză şi VSH crescută necesită examenul şi cultura lichidului sinovial pentru eventuala identificare a unui germene. Numărul mare de leucocite în lichid şi glucoza mai scăzută decît în plasmă evocă *sepsis*.

[2] În plus, în RAA febra este mai mică şi este continuă, spre deosebire de artrita reumatoidă (caracter intermitent); RAA este rar sub vîrsta de 4 ani.

[3] Durerea de şold sau extremităţi inferioare este simptom frecvent de malignitate, în special în leucemie, neuroblastom şi rabdomiosarcom. Pot exista infiltraţii tumorale ale oaselor şi efuziuni articulare. Sînt necesare radiografii osoase, frotiu sanguin periferic (celule neobişnuite, număr scăzut de trombocite) şi eventual, medulogramă.

[4] Există implicaţii articulare în aceste boli (extremităţi inferioare, în special la nivelul articulaţiilor tibiotarsiene). Se asociază dureri abdominale şi pierdere în greutate.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe următoarele elemente: artrită nemigratorie, persistentă; manifestări extraarticulare, sistemice; evoluţie mai îndelungată de 3 luni (limita autolimitării în RAA); excluderea altor boli reumatice şi/sau de colagen. Biopsia sinovială este rareori necesară pentru excluderea unei monoartrite infecţioase; nu diferenţiază sinovita din artrita reumatoidă de alte leziuni reumatice.

Diagnosticul diferenţial se face cu *artritele infecţioase* (cu piogeni [1], tuberculoase, din boli infecţioase); *RAA poststreptococic* (caracter migrator al artritei, cardită asociată, titrul ASLO crescut, evoluţie nu mai lungă de 3 luni la un puseu) [2]; *leucemia acută* sau alte *malignităţi* (pot prezenta dureri şi tumefacţii articulare) [3]; *LED* (manifestări articulare discrete); *vasculita reumatoidă Schönlein* (purpură); boala inflamatorie intestinală (colita ulceroasă), *spondilita anchilozantă*, *dermatomiozita*, psoriazisul, *sindromul Reiter* (rar la copii) [4]; *bolile de imunodeficienţă; traumatismele articulare*, *subluxaţia epifizei capului femurului*, *boala Legg-Perthes* (necroză aspetică a capului femurului), *boala Osgood-Schlatter* (necroza aseptică a tuberozităţii tibiei), *sinovita acută toxică a şoldului*, *sinovita vilonodulară pigmentară* (hipertrofia sinovială monoarticulară).

Tratament. Luarea deciziei va avea în vedere 4 circumstanţe: lipseşte un tratament strict specific; durata tratamentului este lungă; prognosticul este în general bun la cei mai mulţi bolnavi; viaţa este rareori ameninţată. Principalele obiective ale tratamentului sînt, în aceste condiţii, alinarea durerii şi prezervarea funcţiei articulare (completă sau în limite acceptabile). *Prednisonul* produce cea mai rapidă retrocedare a simptomelor dar nu realizează o remisiune permanentă şi nu previne în toate cazurile (constant) leziunile sechelare articulare. În plus, induce supresia adrenală, interferează creşterea şi are alte efecte secundare (laterale) sau adverse, mai ales dacă durata curei se prelungeşte. Are indicaţii majore în iridociclita necontrolată topic, boala sistemică severă, pericardită, decompensare cardiacă. Doza iniţială este de 1,5—2 mg/ /kg.corp/zi. Pe măsură ce simptomele retrocedează se scade progresiv doza sau se trece la o terapie discontinuă (alternantă), pe o perioadă de săptămîni sau luni. Se vor avea în vedere două imperative: folosirea celei mai mici doze eficiente (mai puţin de 5 mg/zi dacă este posibil) şi reducerea la un minim a duratei tratamentului. *Aspirina* are avantajul unei agresivităţi reduse. Este considerată de mulţi autori medicamentul de *elecţie*. Se foloseşte doza de 75—100 mg/kg corp/zi, divizată în 4—6 prize, vizînd menţinerea unui nivel sanguin de 20—30 mg/ 100 ml, suficient pentru influenţarea artritei şi manifestărilor sistemice. Un răspuns terapeutic poate necesita săptămîni sau luni de tratament. Se apreciază de către unii autori că dacă s-a determinat o doză stabilă, netoxică, de întreţinere este permisă continuarea tratamentului mai mulţi ani (!). În această situaţie neobişnuită, familia va fi instruită pentru observarea primelor semne de „salicilism“: tahipnee, toropeală sau alte modificări neurologice. Celelalte efecte adverse ca ulcerul peptic, hemoragiile, reacţiile de hipersensibilitate şi boala hepatică sînt mai rare, dar posibile. Unele dintre aceste efecte pot fi interferate prin folosirea preparatelor antiacide (Ulcerotrat), tamponarea alcalină (reduce însă eficacitatea aspirinei), înlocuirea aspirinei cu salicilat de colină sau administrarea aspirinei în capsule enterice.

---

[1] Artrita infecţioasă este obişnuit acută şi monoarticulară cu excepţia formelor cu Haemophilus influenzae şi gonococ care sînt migratorii. Un proces acut la o singură articulaţie, asociat cu febră, leucocitoză şi VSH crescută necesită examenul şi cultura lichidului sinovial pentru eventuala identificare a unui germene. Numărul mare de leucocite în lichid şi glucoza mai scăzută decît în plasmă evocă *sepsis*.

[2] În plus, în RAA febra este mai mică şi este continuă, spre deosebire de artrita reumatoidă (caracter intermitent); RAA este rar sub vîrsta de 4 ani.

[3] Durerea de şold sau extremităţi inferioare este simptom frecvent de malignitate, în special în leucemie, neuroblastom şi rabdomiosarcom. Pot exista infiltraţii tumorale ale oaselor şi efuziuni articulare. Sînt necesare radiografii osoase, frotiu sanguin periferic (celule neobişnuite, număr scăzut de trombocite) şi eventual, medulogramă.

[4] Există implicaţii articulare în aceste boli (extremităţi inferioare, în special la nivelul articulaţiilor tibiotarsiene). Se asociază dureri abdominale şi pierdere în greutate.

Sărurile de aur sînt puţin folosite la copii deşi nu par să fie mai toxice la vîrstele mici. Se începe cu o doză de tatonare de 2,5—5 mg aur sodium tiomalat (Myochrysine) în injecţie i.m., repetată după 1—2 săptămîni şi se continuă cu o doză săptămînală de 0,50—1 mg/kg corp (25 mg la un copil cu o greutate corporală de 25—50 kg). Se continuă tratamentul mai multe luni. În absenţa răspunsului adecvat se întrerupe medicaţia după 20 de injecţii săptămînale. Dacă apare un răspuns favorabil, tratamentul va fi spaţiat la intervale de 3—4 săptămîni, putînd continua astfel un timp indefinit. Efectele toxice (*rash*, ulcer al mucoaselor, leucopenie şi trombocitopenie, proteinurie) impun întreruperea imediată a tratamentului. *Clorochina* (12 mg/ /kg. corp/zi ca doză iniţială, apoi 6 mg/ /kg. corp/zi ca doza de întreţinere) şi *hidroclorochina* pot fi folosite şi la copii dar sînt toxice pentru retină. *Indometacinul* poate fi folosit numai după vîrsta de 14 ani, în doză de 25—75 mg/zi, iar *fenilbutazona*, la copiii peste 3 ani (6—10 mg/kg corp/zi cîteva zile, apoi 4—6 mg/kg corp/zi), este rar folosită. *Azathioprina* (3 mg/kg corp/zi) sau *ciclofosfamida* (2 mg/kg corp/zi) sînt administrate cu multe rezerve [1]. Efectele sînt însă spectaculare în formele în care este indicată corticoterapia, permiţînd, în asociere cu Prednisonul, folosirea acestuia din urmă în doză unică, la două zile interval. Există puţină experienţă în folosirea penicilaminei şi a unor noi medicamente (tolmetin, ibuprofen sau naproxen). *Terapia fizică*, pentru ameliorarea şi menţinerea forţei musculare şi mişcărilor articulare şi *chirurgia ortopedică*, pentru corectarea deformărilor articulare sînt foarte utile. *Terapia topică* include injectarea intraarticulară şi subconjunctivală (în iridociclită) de corticoizi, agenţii midriatici şi chirurgia oftalmologică a sechelelor iridociclitei.

Evoluţia şi prognosticul, într-o boală care rareori periclitează viaţa, sînt dominate de eventualitatea cronicizării bolii articulare infirmizante şi de sechelele iridociclitei. Durata bolii este impredictibilă, exacerbările şi remisiunile putîndu-se perpetua mai mulţi ani. În formele primitiv articulare activitatea bolii încetează la pubertate, în 95% din cazuri. Persistenţa la adult este legată de prezenţa leziunilor articulare reziduale. Handicapul permanent poate fi expectat la copiii cu sinovită care nu se remite, la cei la care este afectat şoldul şi la cei care au teste pozitive pentru factorul reumatoid. Cardita persistentă şi amiloidoza renală sînt cauză de moarte.

---

[1] Pot produce supresie medulară şi infertilitate. Imunosupresivele au indicaţii în rarele forme cu amiloidoză.

LUPUSUL ERITEMATOS DISEMINAT (LED)[1]

LED este o boală cronică, febrilă, neinfecţioasă, necanceroasă, caracterizată prin afectarea multisistemică; evoluează cu recăderi şi remisiuni succesive şi se întovărăşeşte de modificări hematologice şi serologice tipice.

Boala lupică la copil are o evoluţie mai acută şi este mai severă ca la adult; 20% din cazuri debutează în copilărie, de obicei după vîrsta de 8 ani. Raportul fete: băieţi (indiferent perioada de vîrstă) este de 8 : 1.

Etiologia bolii este necunoscută. (Un autor scria că ignoranţa noastră în privinţa etiologiei LED se poate compara cu gradul de necunoaştere a etiologiei sifilisului în perioada anilor 1493—1903; în 1903 a fost descoperită Treponema).

S-a discutat ca posibilă etiologia infecţioasă (tuberculoza, infecţia streptococică). Azi se crede că infecţia cu virusuri lente ar putea declanşa un răspuns imun anormal. A intrat în atenţie şi rolul factorilor endocrino-metabolici, datorită observaţiei că 90% din cazuri apar la femei, în perioada maximei puteri de reproducere. Pentru unii bolnavi se poate invoca „hipersensibilitatea" la unele medicamente (hidralazină, procainamidă, sulfonamide, anticonvulsivante).

Se susţine că există un factor familial (există familii cu multe cazuri de LED, artrită reumatoidă sau numai hipergamaglobulinemie sau anticorpi antinucleari la persoane clinic indemne). Această disproteinemie ereditară constituie baza genetică a bolii. Burnet crede că în absenţa oricărui factor exogen iniţial, defectul genetic al homeoastaziei imune constituie o condiţie suficientă pentru a produce o boală autoimună.

Majoritatea autorilor cred că pe fondul acestei disproteinemii ereditare intervine heteroagresiunea (infecţii, traumatisme, medicamente, expuneri intempestive la soare sau factori necunoscuţi). Se declanşează apoi mecanismele autoimune, care duc la dezvoltarea bolii (fig. 35).

Varietatea fenomenelor imune puse în evidenţă în LED permite să se suţină că LED este tipul de boală a reactivităţii imune alterate, un răspuns anormal al celulelor imunocompetente, deşi alţi autori sugerează ipoteza unui răspuns normal, al unui sistem imun normal la un antigen alterat (?).

Anomaliile imunologice în LED. Principalele anomalii constau din prezenţa de autoanticorpi în ser, creşterea gamaglobulinelor, scăderea complementului.

Prezenţa autoanticorpilor nu se poate explica decît prin scăderea toleranţei imunologice la constituenţi tisulari autologi. Cei mai „renumiţi" sînt anticorpii antinucleari. Aceştia sînt de 2 feluri:

— anticorpi antinucleoproteină (anti-DNP)

— anticorpi anti-acid dezoxiribonucleic (anti-ADN).

Anticorpii antinucleoproteine (anti-DNP) se găsesc în serul bolnavului, pot fi identificaţi în fracţiunea Ig G (7 S) şi sînt cunoscuţi sub numele de „factor Haserik". Semnificaţia biologică a acestor

---

[1] Termenul de „colagenoză", în care este inclus obişnuit şi LED, a fost creat de Klemperer în 1941. Sub această denumire sînt reunite diferite afecţiuni care se traduc histologic prin „degenerescenţă fibrinoidă" difuză (nelimitată la un organ). Din cauza acestui caracter, se mai foloseşte sinonimul de „boală de sistem".

Fibrinoidul este un material acelular, eosinofil, omogen, asemănător cu fibrina. Klemperer credea că derivă din degenerarea fibrelor de colagen. Azi se ştie că apare secundar unor fenomene imunologice şi provine din degradarea nucleoproteinelor, conţinînd imunoglobuline G şi A, antigene nucleoproteinice şi complement.

Cunoştinţele actuale permit să se susţină că termenul de boală de colagen are o popularitate exagerată, ascunzînd adesea diagnostice neclare. Nu este o denumire corectă în măsura în care s-a dovedit că fibrinoidul nu provine din colagen decît într-o proporţie de 2% şi colagenul nu este primar afectat în aceste boli.

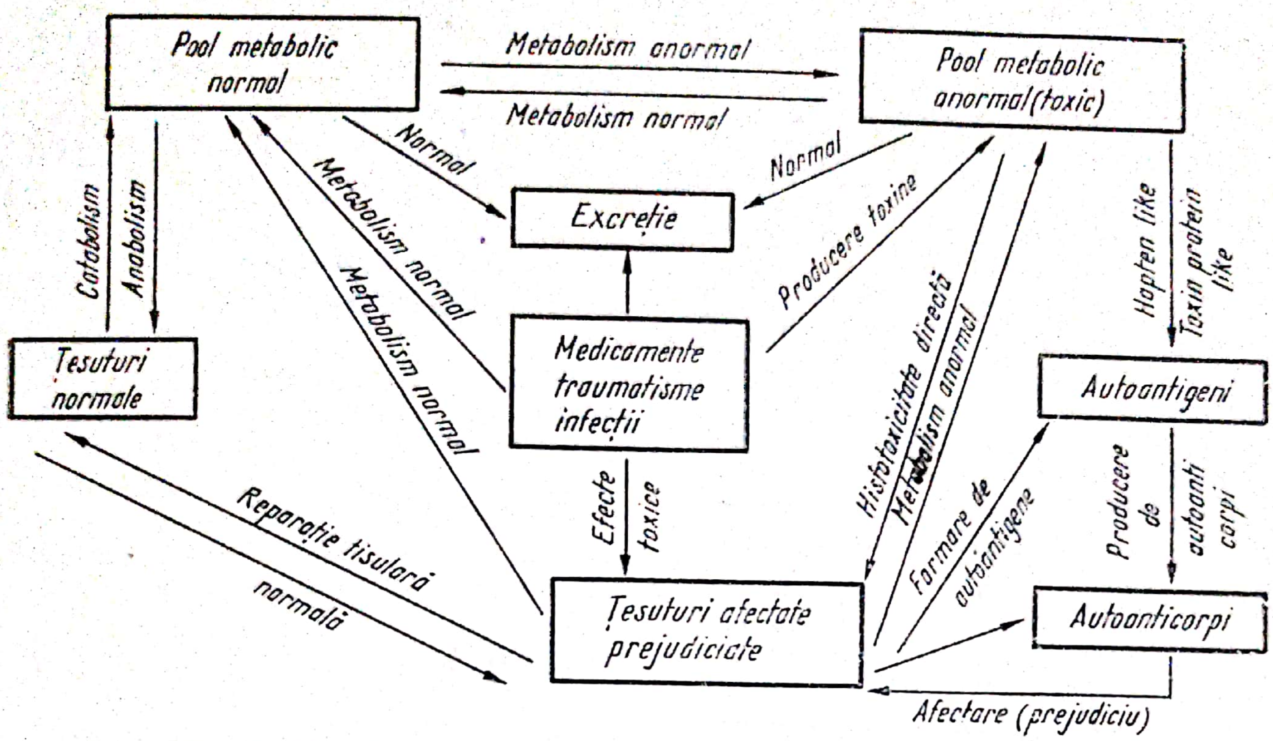

Pool metabolic normal
Metabolism anormal
Metabolism normal
Pool metabolic anormal(toxic)
Normal
Normal
Excreție
Catabolism
Anabolism
Metabolism normal
Metabolism normal
Producere toxine
Hapten like
Toxin protein like
Țesuturi normale
Medicamente traumatisme infecții
Autoantigeni
Histotoxicitate directă
Metabolism anormal
Formare de autoantigene
Producere de autoanticorpi
Reparație tisulară normală
Efecte toxice
Țesuturi afectate prejudiciate
Autoanticorpi
Afectare (prejudiciu)

Fig. 35. Mecanismul ipotetic al producerii LED (după E.L. Dubois).

anticorpi nu este cunoscută; se susține că reprezintă un *marker* al mecanismului autoimun, fără a avea specificitate pentru boală. Din reacția anticorpilor anti-DNP și nucleoproteina nucleului leucocitar (reacție la care participă și complementul) se realizează un efect citotoxic și rezultă depolimerizarea acidului nucleic. Într-un prim stadiu, nucleul își modifică afinitatea tinctorială și aspectul normal al cromatinei. În stadiul următor se poate întîlni liber, detașat de celulă și atunci ia numele de *corpuscul LE*. În etapa următoare grupuri de celule polinucleare înconjură în cerc un corpuscul LE. Se formează o *„rozetă"*, fenomen tipic pentru boală dar relativ greu de identificat. În ultimul stadiu celulele fagocitare înglobează materialul nuclear alterat. Această celulă (leucocit polimorfonuclear) care a înglobat o masă voluminoasă (de culoare purpurie) ce împinge nucleul la marginea celulei este *celula lupică* și a fost descrisă de Hargraves în 1948. Se întîlnește la 78—80% din bolnavi și este cvasispecifică pentru boală (fig. 36 și 37).

Anticorpii anti-ADN formează complexe imune circulante de tip antigen-anticorp (ADN-anti ADN), care sînt solubile. LED poate constitui tipul de descriere de boală a complexelor imune circulante. Aceste complexe fixează complementul și se depozitează în organele mai bine vascularizate (rinichi, plămîni) unde inițiază un răspuns inflamator. Acestor anticorpi le revine întreaga „responsabilitate" a leziunilor renale din LED.

Factorul reumatoid este un autoanticorp antigamaglobulină. Se pune în evidență prin reacția Waaler-Rose sau testul latex. Face parte din clasa Ig M și este îndreptat împotriva Ig G (este un anti-anticorp). Se întîlnește la 30% din bolnavii cu LED, dar și în alte afecțiuni, cum ar fi artrita reumatoidă.

Organismul realizează reacții imune și împotriva celulelor sanguine, dezvoltînd anticorpi antieritrocitari (test Coombs pozitiv), antitrombocitari și antileucocitari (anti-DNP).

Prezența unui număr așa de variat de autoanticorpi are drept consecință *creșterea nivelului seric al gamaglobulinelor;* cum majoritatea reacțiilor antigen-anticorp se consumă în prezența *complementului,* se constată *scăderea nivelului seric* al acestuia.

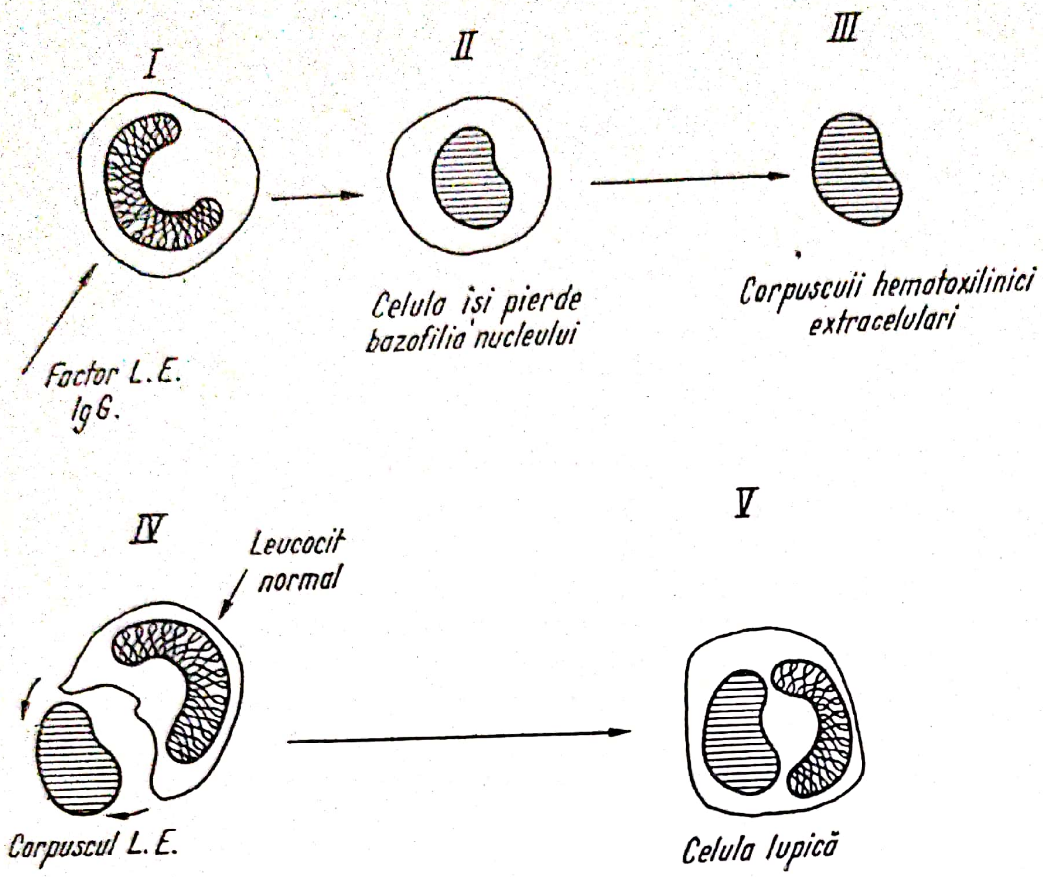
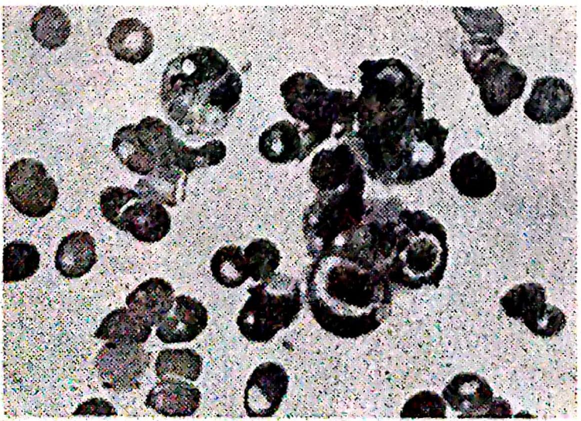

I
II
III
Celula își pierde bazofilia nucleului
Corpusculi hematoxilinici extracelulari
Factor L.E.
IgG.
IV
Leucocit normal
V
Corpuscul L.E.
Celula lupică

Fig. 36. Formarea celulelor lupice (după E.L. Dubois).

Aspect histopatologic. LED este o boală multisistemică. Caracteristica histopatologică este prezența degenerescenței fibrinoide și a corpusculilor hematoxilinici. *Fibrinoidul* este o substanță amorfă, acidă, asemănătoare cu fibrina, care rezultă din degradarea nucleoproteinelor. Depunerea de fibrinoid se întovărășește de reacție celulară (infiltrat inflamator cu mononucleare). *Corpusculii hematoxilinici* (despre care numai unii autori cred că sînt identici cu corpusculii LED) sînt agregate de material nuclear degenerat (Feulgen pozitiv), care se colorează în roșu purpuriu cu hematoxilină-eozină. Mărimea lor este asemănătoare cu a unui leucocit și au caracteristic faptul că sînt omogeni, rotunzi și amorfi (conțin ADN depolimerizat).

Fig. 37. Celule lupice.



Cele mai pregnante leziuni întîlnite în LED sînt situate la nivelul vaselor, rinichiului și splinei.

LED poate fi considerat o vasculită imună. Leziunile vasculare (întîlnite la vasele mici și mijlocii) constau din prezența de fibrinoid, cu distrugerea elementelor elastice și musculare, proliferare celulară subendotelială, infiltrat inflamator periarteriolar.

La nivelul rinichiului se realizează aspectul de glomerulonefrită membranoasă sau membrano-proliferativă, cu evidențierea depozitelor de complexe ADN-anti ADN la microscopia electronică. Se constată depunerea de fibrinoid între endoteliul și epiteliul glomerular realizînd aspectul „wire loup“ (nu este îngroșată membrana bazală, așa cum s-a crezut, ci este depus fibrinoid). Este caracteristică bolii depunerea de gamaglobuline pe ambele versante ale membranei bazale, atît endotelial cît şi epitelial.

Splina prezintă de asemenea ca leziune caracteristică fibroză concentrică în jurul arterelor corpusculilor Malpighi.

Clinic, debutul LED este mai mult sau mai puţin acut. Se notează modificarea stării generale, anorexie şi pierdere în greutate.

Adesea debutul este *febril*, pseudoinfecţios (la 80% din bolnavi). Urmează în ordinea frecvenţei *manifestările articulare*, de la artrită francă (migratorie) la artralgie (cu durere matinală). Manifestările articulare pot fi asemănătoare cu cele din artrita reumatoidă, apărînd cu predilecţie la articulaţiile interfalangiene ale mîinilor. Este foarte sugestivă pentru LED discordanţa dintre „modestia“ manifestărilor locale şi gradul mare de discomfort al bolnavului.

Leziunile cutanate sînt polimorfe şi afectează cu predilecţie jumătatea superioară a corpului, cuprinzînd cele mai variate erupţii, de la un simplu „rash“ la celebrul „eritem în fluture“ situat pe obraji şi la rădăcina nasului. Manifestările cutanate lipsesc rar la copil, dar eritemul facial este mai rar ca la vîrsta adultă *(lupus sine lupo)*. Tot ca manifestări cutanate mai sînt citate fenomene Raynaud, purpură (uneori trombocitopenică), eritem multiform.

Manifestările sistemice. Oricare organ sau sistem poate fi interesat. Sînt sugestive pentru boală poliserozita (cu pleurezie, pericardită, peritonită) şi hepatosplenomegalia cu adenopatii (expresia proliferării limfoplasmocitare).

Afectarea cardiacă este întîlnită la 50% din bolnavi sub formă de cardiomegalie, pericardită, miocardită, sufluri, tulburări de ritm şi de conducere. Cunoscuta endocardită Libmann-Sachs este mută clinic (descoperire necroptică).

Afectarea pulmonară sub formă de pleurezie sau pneumonie lupică poate fi întîlnită la 50% din cazuri.

Din partea aparatului digestiv, simptome nespecifice, ca greţuri, anorexie, vărsături şi dureri abdominale se întîlnesc la 50% din bolnavi. O parte din simptome (melena) se datoresc leziunilor vasculare ale tubului digestiv. Hepatita lupoidă, avînd ca semn clinic dominant hepatomegalia, nu este rară.

Afectarea renală este tipică pentru boală şi se întîlneşte în 75% din cazuri, putîndu-se evidenţia adesea doar prin teste de laborator sau prin biopsie renală. Alteori apar manifestări clinice evocatoare ale unei glomerulonefrite (edem, hipertensiune, hematurie) sau ale unui sindrom nefrotic. Numai pe baza aspectului clinic nefrita lupică nu poate fi deosebită de glomerulonefrita persistentă.

Manifestările nervoase sînt prezente dar dificil de evaluat. Se întîlnesc grade variate de afectare, de la nevroză uşoară la psihoză gravă, convulsii. Ele se datoresc angeitei cerebrale.

Modificările oculare includ edemul periorbital, conjunctivita recurentă, cheratoconjunctivita, modificările retiniene cu hemoragii şi exsudate.

Relativ frecvent a fost citată *necroza osoasă* aseptică a capului femural, probabil secundară vasculitei.

Date de laborator. Sindromul biologic este dominat de disproteinemia marcată, foarte caracteristică bolii. Se remarcă hipoalbuminemie cu hipergamaglobulinemie, creşterea alfa 2-globulinelor (mai ales cînd există afectare renală concomitentă). Avînd molecula foarte mare alfa 2-globulinele vor fi „reţinute“ de filtrul renal alterat, în special în formele cu sindrom nefrotic, în timp ce globulinele cu moleculă mai mică sînt pierdute prin urină. Ca un corolar al acestor modificări VSH este crescută la cifre ce depăşesc 100 mm/oră în timp ce probele de disproteinemie se pozitivează. Se pot cerceta toate *modificările imune*, şi anume prezenţa anticorpilor antinucleoproteine (anti-DNP) prin tehnica imunofluorescenţei sau a anticorpilor anti-ADN. Se mai poate pune în evidenţă prezenţa factorului reumatoid (reacţiile latex şi Waaler-Rose) ca şi reacţiile fals pozitive pentru lues (de fapt se formează anticorp·

împotriva antigenului cardiolipinic folosit). Complementul seric este scăzut (predominant prin consum). *Hemograma* poate fi dominată de pancitopenie (de cauză imună). Se pot evidenţia anticorpi antieritrocitari (test Coombs pozitiv) şi anticorpi antitrombocitari, în timp ce anticorpii antileucocitari se confundă cu anticorpii anti-DPN. Evidenţierea *celulelor LE* este aproape patognomonică pentru boală; se întîlnesc în 78—80% din cazuri. „Rozetele“ şi „corpusculii LE“ pot fi de asemenea identificaţi. *Examenul de urină* poate pune în evidenţă semnele afectării glomerulare (hematurie, leucociturie, proteinurie), în timp ce determinările serice (uree, acid uric, creatinină) pot obiectiva semnele de insuficienţă renală. Severitatea afectării renale poate fi determinată exact numai prin *biopsie renală*. În *LCR* se poate găsi proteinorahia crescută; de asemenea un nivel scăzut al complementului.

Diagnostic diferenţial. LED a luat locul luesului în rîndul bolilor etichetate ca „mari imitatori“. Nici un examen de laborator nu este specific bolii, iar tabloul clinic foarte polimorf face ca diagnosticul de LED să fie extrem de dificil. Orice „reumatism“ cu afectare renală, apărută la fetiţe în perioada prepubertară, va fi suspectat de lupus. Cîteva elemente de diagnostic diferenţial sînt menţionate în tabelul 47. Trebuie subliniată existenţa unor forme de „trecere“, „încălecate“ printre diferitele tipuri de boli zise „de colagen“. Se cunosc nenumărate cazuri care debutează iniţial ca artrită reumatoidă sau purpură trombocitopenică idiopatică şi care, în timp, evoluează ca LED. 40% din bolnavii cu LED corespund definiţiei artritei reumatoide. O parte din bolnavii splenectomizaţi pentru PTI fac lupus, ceea ce a făcut să se aducă în discuţie rolul inhibitor al splinei în declanşarea fenomenelor lupice.

Tratament. Formele sistemice beneficiază parţial de corticoterapie; manifestările renale şi psihotice sînt mai puţin sensibile la cortizon. Bolnavul va fi urmărit după starea clinică şi prezenţa sau absenţa febrei. VSH nu va fi folosită ca ghid de urmărire, putîndu-se menţine la valori mari la bolnavi în remisiune clinică. Celulele LE dispar după mai multe luni de tratament. Trebuie cunoscut că o doză de 0,5 mg/kg corp de deltacortizon suprimă fenomenele inflamatorii, fără a suprima simptomatologia imună, hematologică şi renală. Doza de Prednison de 1 mg/kg corp are acţiune antiimună, ducînd scăderea gammaglobulinelor serice. Imediat după introducerea tratamentului scade febra şi dispar *rash*-ul, artrita şi serozita. Abia după 3—4 săptămîni se aşteaptă „corectarea“ hematologică şi la 10—16 săptămîni ameliorarea renală, cu creşterea cantitativă a filtratului glomerular. Principial sînt necesare 6—8 săptămîni de corticoterapie în doză de 60 mg/m^2 (prednison) urmînd ca scăderea dozei să se facă lent, cu 10%, la cîteva săptămîni. Se tinde către o doză de întreţinere de 10—15 mg/zi care se va administra timp îndelungat (săptămîni, luni).

Pentru formele cu sindrom nefrotic sau semne cutanate foarte rezistente se recomandă imunosupresive (Imuran[1] sau Ciclofosfamidă) singure sau în asociere cu deltacortizonul. Pentru formele de gravitate medie se recomandă să se înceapă tratamentul cu salicilaţi (aspirina are efect favorabil la peste 30% din bolnavi)[2]. S-au mai recomandat antimalarice (clorochin, hidroclorochin, mepacrin)[3] reputate a avea acţiune de inhibare a complexelor imune, paralelă cu secţiunea antiinflamatorie, dar se vor avea în vedere efectele secundare nedorite.

Prognosticul. LED este o boală foarte gravă, potenţial fatală. Este caracteristică evoluţia în puseuri, alternînd cu remisiuni, dar remisiunile de lungă durată nu sînt caracteristice lupusului la copil. Se ştie că exacerbările bolii sînt legate de

---

[1] Vezi şi tratamentul cu imunosupresive al artritei reumatoide. În LED: azathioprină (Imuran) 2—3 mg/kg corp/zi; ciclofosfamidă 1—2 mg/kg corp/zi, oral.

[2] Influenţează favorabil durerea pleurală şi artrita.

[3] Doză: 4 mg/kg corp/zi, oral. Efecte bune pentru manifestările cutanate.

TABELUL 47

Diagnosticul diferențial al bolilor de colagen
(după E. L. Dubois, modificat)

	LED	Artrita reumatoidă	Dermatomiozita	Periarterita nodoasă	Scleroderma
Incidența sex	90%—feminin	75%—feminin	66%—feminin	40%—feminin	66%—feminin
Vîrstă	10—50 ani	1—40 ani	10—50 ani	orice vîrstă	orice vîrstă
Istoric familial	peste 60% au AR sau LED	adesea	nu	nu	nu
Durata bolii	6 luni—4 ani (netratat)	luni, ani	4 luni—6 ani	variabil	6—8 luni
Primele manifestări	artrita	idem	mialgie, modificări cutanate	astm, polinevrită dureri abdominale, febră	mialgie, modificări tegumentare
Manifestări cardiace	30%	65% la autopsie	rar	ocazional	nu
Manifestări cutanate	prezente: „eritem în fluture“	noduli subcutanați	edem periorbital, hiperpigmentație	noduli cutanați și subcutanați; ulcerații	edem al cefii
Manifestări oculare	irită, hemoragii retiniene, exsudat	irită	nu	foarte rar, hemoragii retiniene	nu
Pericardită	30%	rar	nu	nu	nu
Hepatomegalie	adesea	rar	nu	20%	nu
Mialgie	50%	frecvent	marcată, constantă	comun	nu
Modificări nervoase	convulsii, schimbarea personalității	nu are	nu	25%	nu
Număr leucocite	leucopenie 43%	leucocitoză în faza acută	normal	leucocitoză, eozinofilie	normal
Anemie	hemolitică	normocitară	nu	50%	nu
Hipergammaglobulinemie	constant	frecvent	nu	ocazional	nu
Celule lupice	75—80%	10%	nu	nu	nu
Anticorpi antinucleari	90%	25%	rar	nu	nu
Biopsie	—	—	sugestivă	sugestivă	sugestivă

prezența complexelor imune ADN-anti ADN circulante și de depunerea lor la nivelul țesuturilor. Prognosticul final depinde de tipul afectării renale. Bolnavii cu leziuni focale răspund favorabil la cortizon, în timp ce bolnavii cu leziuni proliferative dezvoltă insuficiență renală în 1—2 ani. Bolnavii cu glomerulonefrită membranoasă au o evoluție intermediară între cele 2 categorii descrise. Cele mai multe decese survin în primul an de la punerea diagnosticului, prin insuficiență renală sau infecții. În următorii 5 ani supraviețuiesc 40% din copiii cu leziuni renale asociate și 70% din cei fără leziuni renale.

DERMATOMIOZITA (DM) ȘI POLIMIOZITA

Definiție: inflamația nesupurativă a mușchilor striați (polimiozita) asociată cu afectarea cutanată (dermatomiozita). La copil este mai des întîlnită ultima formă (DM).

Frecvență. În copilărie DM este o boală rară. Doar 17—18% din totalul cazurilor comunicate sînt sub 15 ani. Vîrsta medie de debut este între 3—5 ani, raportul fete/băieți fiind de 2,5 : 1.

Etiologia este necunoscută. S-a observat apariția bolii după boli infecțioase sau chiar după simpla expunere la soare. La adult (niciodată la copil) se poate asocia cu neoplazii. În accepția unor autori trebuie luată în considerare o stare de hipersensibilitate la virusuri (Coxsakie). Cei mai mulți o încadrează în rîndul bolilor de colagen, recunoscute a fi produse printr-un mecanism autoimun. În favoarea acestei ipoteze se aduc diferite argumente:

1. Argumente histopatologice: s-au descris depozite de imunoglobuline și complement la nivelul vaselor din mușchii afectați; de asemenea depozite de gammaglobuline.

2. Argumente imunologice: în unele cazuri s-a reușit evidențierea de anticorpi antinucleari și autoanticorpi antimiozină. Unele cazuri au apărut la bolnavi cu stări imunodeficitare. Boala a fost adeseori întîlnită în asociere cu LED, artrita reumatoidă, sclerodermie, boli în care manifestările autoimune sînt mai bine demonstrate. Cînd apare concomitent cu boli neoplazice, se consideră că reacția antimusculară imună este indusă de antigenul tumoral (injectarea de extracte tumorale a agravat leziunile musculo-cutanate).

3. Argumente terapeutice: efectul favorabil al corticoterapiei (acțiune antiinflamatorie și imunosupresivă).

Clinic, polimiozita este dominată de *afectarea musculară*, exprimată la început prin 2 semne cardinale: durerea musculară (mialgia) și oboseala musculară apărută la eforturi mici. Debutul, mai mult sau mai puțin brutal, conduce la instalarea unui deficit simetric al musculaturii centurilor (deci proximal), cu afectarea discretă a musculaturii distale a membrelor. Copilul nu mai poate merge pe bicicletă, nu mai poate alerga, nu poate urca scări, nu-și mai poate ridica brațele deasupra capului. Potențial pot fi afectați oricare din mușchii striați ai organismului, notîndu-se diplopie, impotența funcțională a mușchilor flexori ai cefii, afectarea mușchilor respiratori sau tulburări sfincteriene. În evoluție, mialgia și deficitul motor tind să fie înlocuite prin atrofii ale mușchilor afectați și retracții musculare (valoroase pentru diagnostic, prin importanța și rapiditatea instalării lor). Există forme rare de polimiozită acută în care simptomatologia descrisă debutează brutal, fiind asociată cu mioglobinurie. Afectarea articulară lipsește în această boală, dar ea este adesea invocată din cauza tulburărilor subiective descrise de bolnav. „Artrita" nu este altceva decît imobilizarea unei articulații de către mușchii inflamați, prin spasm. Din cauza durerilor și a impotenței funcționale se pune uneori un diagnostic eronat, de obicei de reumatism articular acut sau de boală neurologică (poliradiculonevrită, poliomielită).

Simptomatologia cutanată (fig. 38) este cvasiconstantă la copil. Se remarcă apariția unui eritem violaceu, alternînd cu zone cutanate atrofice (de nuanța al-

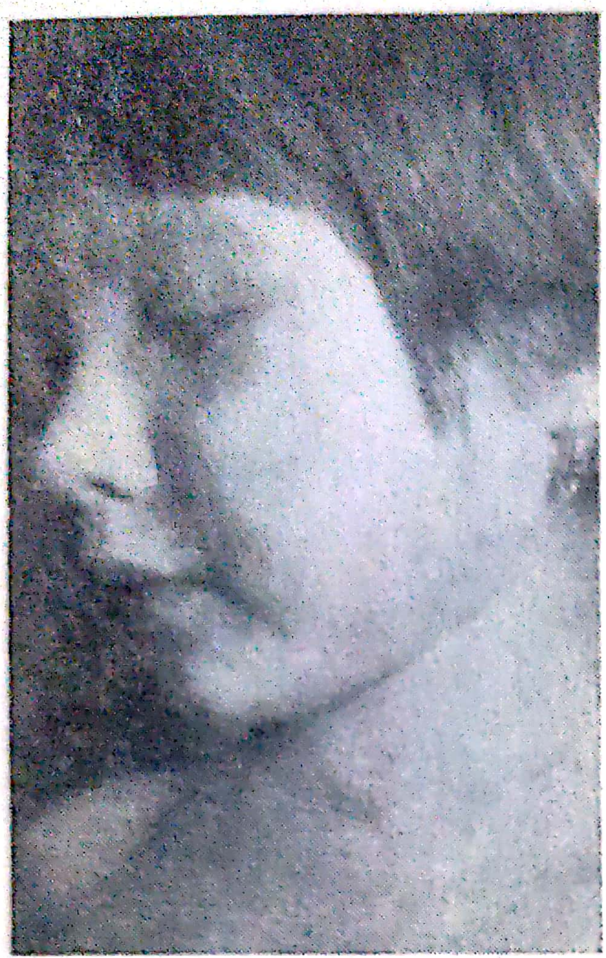


Fig. 38. Eritem violaceu în dermatomiozită.

bastrului!) comparate cu vitiligo. Zonele afectate cu predilecție sînt suprafețele descoperite (periorbitar, rădăcina nasului, eminența malară, pielea păroasă a capului). Pielea este îngroșată și dură (datorită unui edem subcutanat). Coloritul roșu-violet al pleoapelor superioare este caracteristic dermatomiozitei. Există și afectarea *mucoaselor*. Mucoasa bucală este subțiată, atrofică, cu leziuni erozive, uneori plăci de leucoplazie. Afectarea osoasă nu face parte din simptomatologia DM. Se pot întîlni osteoporoză și fracturi (la traumatisme minime) care sînt considerate consecința imobilizării și corticoterapiei îndelungate la care sînt supuși acești bolnavi. Afectarea *renală* de tip sindrom nefrotic (la biopsie renală: glomerulonefrită membrano-proliferativă) a fost raportată în unele cazuri de dermatomiozită. A fost considerată secundară leziunilor vasculare de la nivelul rinichiului.

Examene de laborator. Inflamația cronică a mușchilor este responsabilă de *creșterea nivelului seric al unor enzime* (transaminaze, aldolază [1], creatinkinază[2]). Urmărirea valorilor este importantă în conducerea tratamentului. Au valori normale cu 2—3 săptămîni înaintea remisiunii. Datorită catabolismului muscular crescut cresc creatina și creatinina urinară. *VSH* are valori patologice în mai puțin de 50% din cazuri. Uneori se evidențiază factorul reumatoid (reacția latex pozitivă). Celelalte examene de laborator nu aduc date esențiale pentru diagnosticul bolii.

Electromiograma (EMG) (fig. 39) are traseu patologic la aproape 90% din bolnavi (nu s-a stabilit nici o corelație între gradul disfuncției musculare și aspectul EMG). Traseul este de tip „miopatic“, cu potențiale polifazice, frecvență mare și amplitudine mică.

Biopsia musculo-cutană este considerată foarte importantă pentru diagnostic. Se pot pune în evidență 2 tipuri de leziuni morfologice:

— *leziuni vasculare ;* cea mai pregnantă leziune este vasculita, afectînd arteriolele, venulele și capilarele; se constată îngroșarea intimei și infiltrat inflamator perivascular;

— *leziuni musculare* (fig. 40) considerate de unii autori secundare leziunilor vasculare; mușchii își pierd structura; se constată degenerescența fibrelor musculare cu zone necrotice bazofile, cu hialinizare; se remarcă de asemenea infiltrat inflamator cu mononucleare în interstițiu.

Leziunile *cutanate*, bioptice nu sînt specifice, fiind asemănătoare acelora din dermatitele cronice.

Diagnostic. Pentru diagnosticul pozitiv al bolii este necesară întrunirea a 5 criterii majore, și anume:

1. Deficit simetric al centurilor, cu afectare (sau nu) a mușchilor respiratori, cu afectare (sau nu) a deglutiției.

---

[1] Aldolaza: valori normale. 7—15 U.I./l. la vîrsta de 2—15 ani.

[2] Creatinkinaza: valori normale. 6—50 U.I./l.

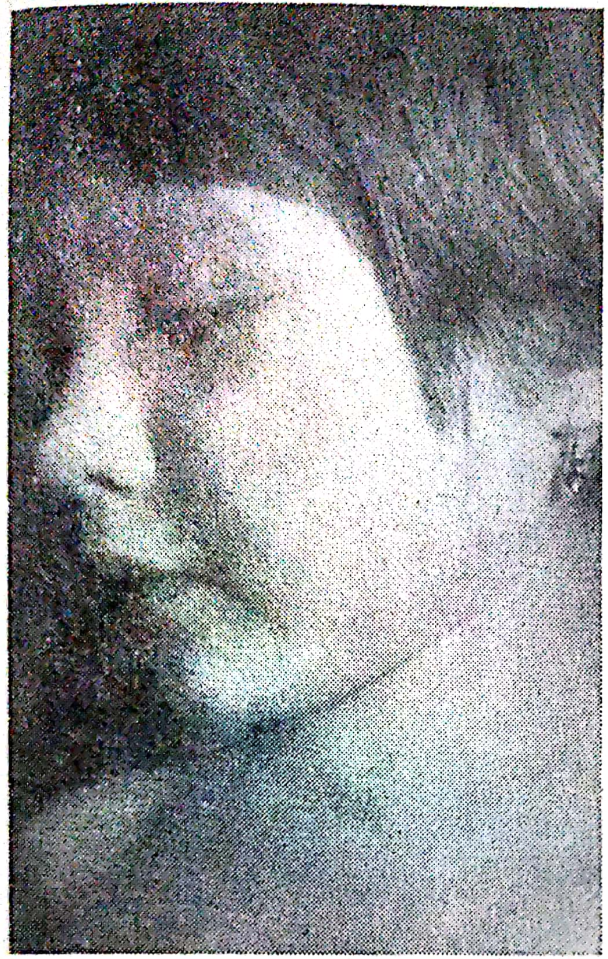


Fig. 38. Eritem violaceu în dermatomiozită.

bastrului!) comparate cu vitiligo. Zonele afectate cu predilecţie sînt suprafeţele descoperite (periorbitar, rădăcina nasului, eminenţa malară, pielea păroasă a capului). Pielea este îngroşată şi dură (datorită unui edem subcutanat). Coloritul roşu-violet al pleoapelor superioare este caracteristic dermatomiozitei. Există şi afectarea *mucoaselor*. Mucoasa bucală este subţiată, atrofică, cu leziuni erozive, uneori plăci de leucoplazie. Afectarea osoasă nu face parte din simptomatologia DM. Se pot întîlni osteoporoză şi fracturi (la traumatisme minime) care sînt considerate consecinţa imobilizării şi corticoterapiei îndelungate la care sînt supuşi aceşti bolnavi. Afectarea *renală* de tip sindrom nefrotic (la biopsie renală: glomerulonefrită membrano-proliferativă) a fost raportată în unele cazuri de dermatomiozită. A fost considerată secundară leziunilor vasculare de la nivelul rinichiului.

Examene de laborator. Inflamaţia cronică a muşchilor este responsabilă de *creşterea nivelului seric al unor enzime* (transaminaze, aldolază [1], creatinkinază[2]). Urmărirea valorilor este importantă în conducerea tratamentului. Au valori normale cu 2—3 săptămîni înaintea remisiunii. Datorită catabolismului muscular crescut cresc creatina şi creatinina urinară. *VSH* are valori patologice în mai puţin de 50% din cazuri. Uneori se evidenţiază factorul reumatoid (reacţia latex pozitivă). Celelalte examene de laborator nu aduc date esenţiale pentru diagnosticul bolii.

Electromiograma (EMG) (fig. 39) are traseu patologic la aproape 90% din bolnavi (nu s-a stabilit nici o corelaţie între gradul disfuncţiei musculare şi aspectul EMG). Traseul este de tip „miopatic“, cu potenţiale polifazice, frecvenţă mare şi amplitudine mică.

Biopsia musculo-cutană este considerată foarte importantă pentru diagnostic. Se pot pune în evidenţă 2 tipuri de leziuni morfologice:

— *leziuni vasculare;* cea mai pregnantă leziune este vasculita, afectînd arteriolele, venulele şi capilarele; se constată îngroşarea intimei şi infiltrat inflamator perivascular;

— *leziuni musculare* (fig. 40) considerate de unii autori secundare leziunilor vasculare; muşchii îşi pierd structura; se constată degenerescenţa fibrelor musculare cu zone necrotice bazofile, cu hialinizare; se remarcă de asemenea infiltrat inflamator cu mononucleare în interstiţiu.

Leziunile *cutanate*, bioptice nu sînt specifice, fiind asemănătoare acelora din dermatitele cronice.

Diagnostic. Pentru diagnosticul pozitiv al bolii este necesară întrunirea a 5 criterii majore, şi anume:

1. Deficit simetric al centurilor, cu afectare (sau nu) a muşchilor respiratori, cu afectare (sau nu) a deglutiţiei.

---

[1] Aldolaza: valori normale, 7—15 U.I./l. la vîrsta de 2—15 ani.

[2] Creatinkinaza: valori normale, 6—50 U.I./l.

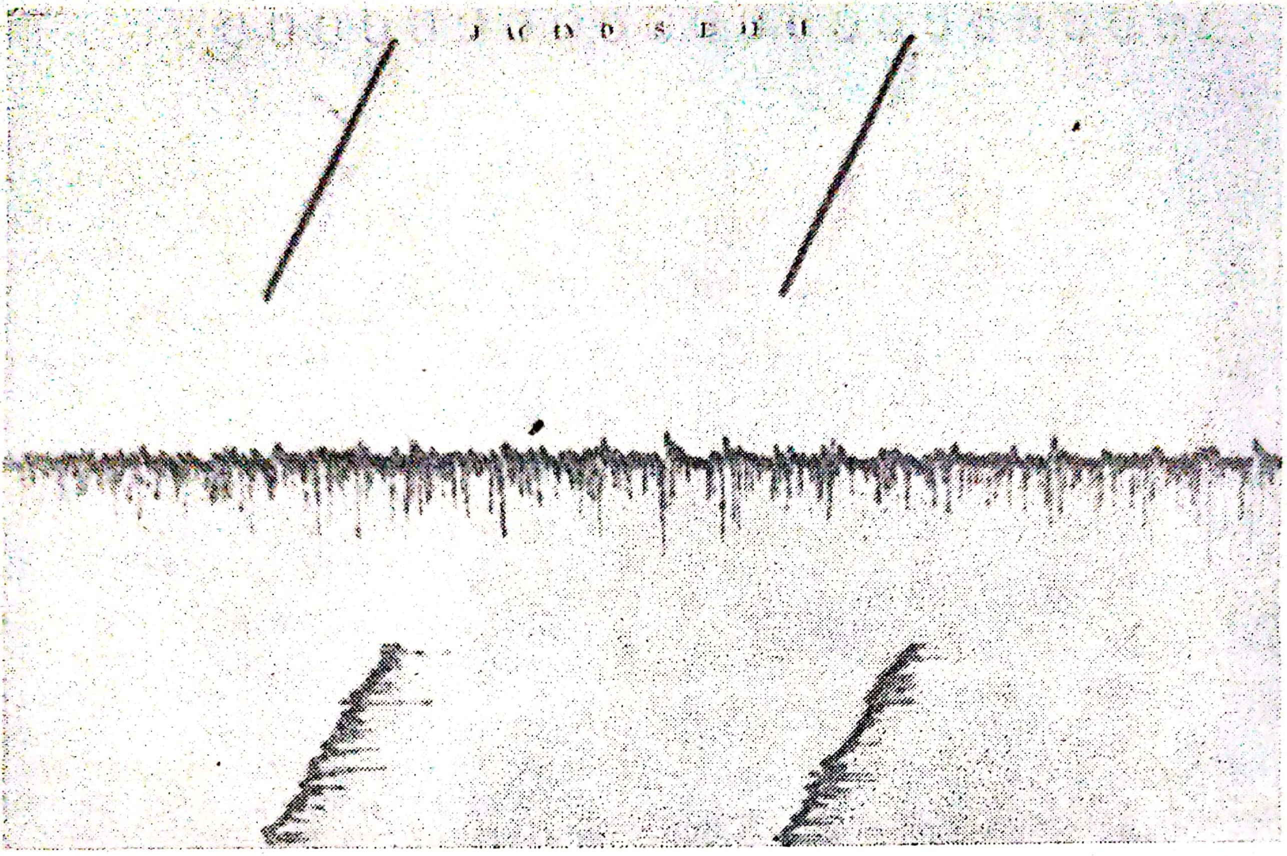


Fig. 39. Electromiogramă de tip „miopatic“ în dermatomiozită.

2. Leziune cutanată.
3. Criterii biochimice: creşterea nivelului seric al aldolazei şi creatinkinazei şi a eliminării urinare de creatinină.
4. EMG de tip miopatic.

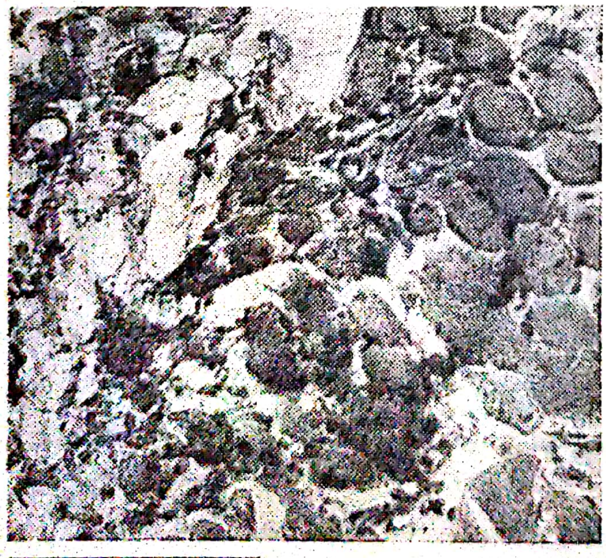


Fig. 40. Biopsie musculară în dermatomiozită. Secţiune transversală prin muşchiul striat; infiltratul inflamator limfoplasmocitar disociază fibrele musculare.

5. Biopsie musculară cu leziuni caracteristice.

Diagnosticul este sigur cînd sînt reunite 4 criterii, devine probabil în prezenţa a 3 criterii şi este posibil cînd sînt reunite doar 2.

Tratament. Experienţa dovedeşte că introducerea corticoterapiei a însemnat un progres, deşi eficienţa acestei medicaţii provoacă încă oarecare dispută. Majoritatea autorilor cred că terapia cu doze mari de prednison (50—100 mg/zi)[1] are efect favorabil asupra evoluţiei polimiozitei. Scăderea dozei se va face după 1—2—3 luni, pe măsură ce se obţin rezultate favorabile. Ritmul scăderii dozei se recomandă a fi lent (5 mg la 2 — 3 săptămîni). Se tinde spre o doză de întreţinere de 5—15 mg/zi. Administrarea în zile alternate s-a soldat cu efectele dorite, în timp ce se constată diminuarea efectelor secundare. Sînt studii care aduc argumente privind beneficiul terapiei combinate prednison + azathioprină (Imuran).

---

[1] 1—2 mg/kg corp/zi, oral.

A fost încercată și asocierea Methotrexatului. Se consideră totuși că imunosupresoarele sînt rareori necesare în dermatomiozita copilăriei. Se pare că este esențial ca procesul morbid să fie suprimat cu orice doză de cortizon (Prednison) care se dovedește necesară și această „suprimare" a bolii trebuie să dureze cel puțin 2 ani. Doza eficace se obține prin tatonare. Doza de întreținere este egală cu doza minimă cu care se menține ameliorarea inițială (inclusiv normalizarea enzimelor) și cu care bolnavul se simte bine. La orice semn de „activare" a bolii se vor crește dozele de cortizon. Iată cele 3 criterii care se urmăresc în timpul tratamentului, pentru anticiparea „activării":

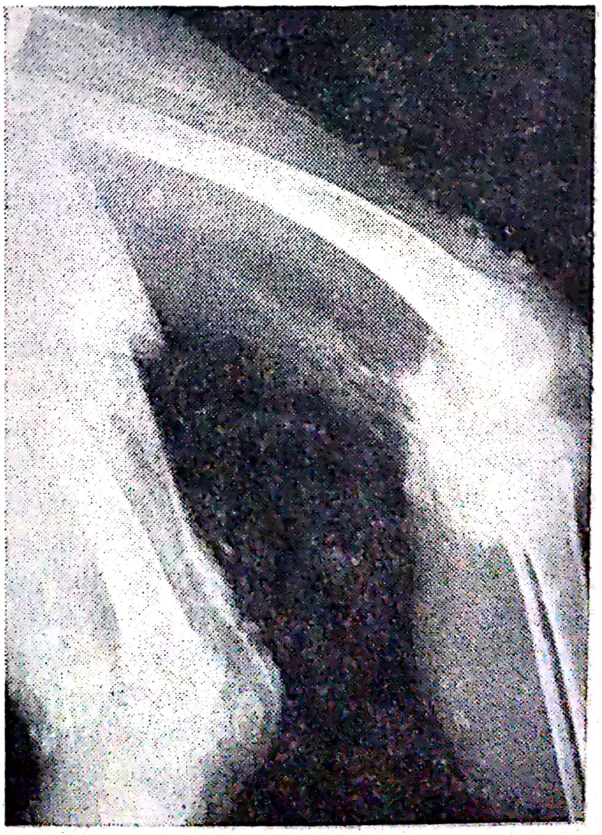
1. Reapariția slăbiciunii musculare: disabilitate a mișcărilor.
2. Enzimele musculare cu activitate serică peste valorile normale (cresc cu 5—6 săptămîni înaintea recăderilor).
3. VSH peste valorile normale.

Dacă nu există nici un răspuns după 3—4 luni de tratament cu deltacortizon (Prednison), se consideră că boala este corticorezistentă și se trece la tratamentul cu imunosupresive.

Cei tratați mai devreme, mor mai tîrziu! Este necesar controlul periodic lunar al bolnavului, atît clinic cît și de laborator. Cu această ocazie se poate constata că boala „s-a epuizat". Se va evita astfel prelungirea nejustificată a corticoterapiei. Dacă există afectarea deglutiției și tulburări respiratorii, sînt necesare mijloace de reanimare. *Fizioterapia* este indispensabilă pentru prevenirea sau ameliorarea contracturilor.

Prognostic și evoluție. Ameliorarea care se speră a se obține în urma tratamentului este maximă în primii 3 ani, rămînînd ulterior relativ constantă. Cei cu debutul bolii în prima decadă de viață au o disabilitate reziduală mai mică. Se contează pe vindecarea (cu tratament adecvat) a 50% din cazuri. Mortalitatea este de 28%, pentru cei netratați ridicîndu-se la 40%. Prognosticul DM la copil este mai bun decît la vîrsta adultă. Ca elemente de prognostic nefavorabil se citează coexistența cu alte boli de colagen, începerea tardivă a tratamentului sau doze inadecvate (mici) de cortizon. Prezența fibrozei interstițiale pe materialul bioptic s-a asociat cu contracturi reziduale. La 50% din cazurile cu evoluție mai lungă de 2 ani se constată apariția *calcinozei interstițiale.* Este reparatorie și nu se însoțește de hipercalcemie sau alte tulburări ale metabolismului P/Ca. La nivelul țesutului celular subcutanat, mușchi și fascii se depozitează calciu. La examenul clinic se remarcă apariția unor nodozități de diferite mărimi, întovărășite uneori de reacție inflamatorie locală care se ulcerează spontan, lăsînd cicatrici. Se realizează astfel „rejetul" succesiv al depozitelor calcare, dealtfel singura modalitate eficientă de eliminare a acestuia (EDTA a dat rezultate discutabile). Calcinoza din DM este un semn de evoluție și nu de gravitate. Radiologic apare sub forma unor opacități dispuse neregulat în masa musculară (vezi fig. 41). Polimiozita are o morbiditate semnificativă și o mortalitate apreciabilă, dar mulți bolnavi se pot vindeca dacă au fost corect tratați.

Fig. 41. Dermatomiozită. Radiografia membrului inferior: calcinoză „reparatoare".



Capitolul VII

BOLI ALE OASELOR

ANOMALII OSOASE GENERALIZATE

Există displazii, distrofii şi disostoze.
— *displazia* este o modificare a formei şi modelării osului prin perturbarea creşterii intrinseci; poate lua — în funcţie de gradul afectării — aspectul de aplazie, hipoplazie sau hiperplazie;
— *distrofia* este o modificare a formei şi modelării osului prin tulburări extrinseci de nutriţie sau metabolice;
— *disostozele* sînt modificări ale formei şi modelării osoase prin perturbarea sau deficitul de dezvoltare a ţesuturilor ecto- sau mezodermice.

Acondroplazia este cea mai frecventă şi mai bine cunoscută dintre displaziile scheletice generalizate. Se transmite autozomal-dominant, cazurile sporadice putînd fi atribuite unor noi mutaţii. Sexele sînt egal afectate. Patogenic, insuficienţa creşterii celulelor cartilagiului de conjugare conduce la o osificare encondrală defectuoasă , afectînd scheletul în totalitate. Osificarea pericondrală este normală. În consecinţă, oasele lungi nu vor creşte satisfăcător în lungime, iar cele rotunde sau plate vor avea dimensiuni reduse. Astfel, extremităţile vor fi mai scurte în raport cu capul şi trunchiul. Humerusul şi femurul — oasele lungi cu creşterea cea mai intensă — vor fi mai scurte în raport cu oasele distale ale extremităţilor, dînd impresia scurtării rădăcinii membrelor, iar tipul de nanism realizat va fi rizomelic. Baza craniului, avînd un tip de osificare cartilaginoasă, se dezvoltă mai încet explicînd producerea unor facies caracteristic de „mops“. Indivizii cu craniu normal etichetaţi acondroplazici aparţin, probabil, unor forme diverse de displazie spondiloepifizară, disostoză metafizară sau chiar rahitism vitaminorezistent.

Foramen magnum este mai redus, putînd contribui la apariţia hidrocefaliei. *Microscopic*, modificările cele mai evidente se situează la nivelul cartilajelor de creştere, cartilajul proliferativ fiind foarte îngust sau, pe alocuri, absent. Creşterea vertebrelor este de asemenea afectată. Canalul vertebral fiind îngustat, măduva devine vulnerabilă chiar la traumatisme minime. Bazinul este strîmt, toracele are formă de clopot. Abdomenul este destins, cu ombilic jos implantat. Exagerarea lordozei lombare realizează silueta caracteristică a acondroplazicului. Degetele mîinii sînt scurte, egale, cu degetele III şi IV îndepărtate (mînă „în trident“). Cea mai izbitoare trăsătură a bolnavului rămîne însă scurtarea extremităţilor, comparativ cu lungimea corpului aşa încît extremităţile superioare abia dacă ajung sub crestele iliace.

Radiologic, oasele lungi apar scurtate, cu diafize groase (uneori masive). Metafizele au formă de ciupercă sau de „accent circumflex“. Epifizele cresc asimetric, centrii epifizari de osificare apar tîrziu şi sînt mici. Vertebrele pot fi normale sau pot exista 1—2 vertebre cuneiforme. Craniul este displazic, bolta craniană este mărită de volum. Peroneul este relativ lung în comparaţie cu tibia. În unele cazuri, boala se asociază cu: dentiţie întîrziată, polidactilie, situs inversus. Mersul este titubant.

Boala se manifestă *clinic* încă de la naştere (micromelie rizomelică şi macrocefalie) la această vîrstă bolnavul dînd impresia că are prea multe ţesuturi moi în raport cu oasele, pielea extremităţilor realizînd plici proeminente. Bolnavii sînt nanici, cei cu aşa-zise forme medii de acondroplazie sau hipocondroplazie avînd probabil o altă boală. Pubertatea apare normal, iar funcţia de reproducere nu este afectată. Din cauza deformaţiilor bazinului, la femeile gestante cu acondroplazie se indică operaţia cezariană. Ca intelect acondroplazicii pot duce o viaţă normală, marcată poate doar de complexele de inferioritate induse de statura mică. La naştere *diagnosticul diferenţial* se face cu osteogeneza imperfectă, nanismul tanatoforic, metatropic etc.

Tratamentul cu hormon de creştere nu a dat rezultate semnificative.

Nanismul tanatoforic. Decesul precoce obligatoriu (thanatophoros-afinitate pentru moarte) şi nanismul micromelic se asociază de regulă cu corpi vertebrali caracteristic aplatizaţi pe cînd alţi sugari cu nanisme asemănătoare care supravieţuiesc au, distinctiv, corpuri vertebrale mai înalte. Severitatea tabloului clinic diferenţiază nanismul tanatoforic de acondroplazie. Caracteristicile genetice nu sînt cunoscute dar, întrucît părinţii sînt aparent sănătoşi, este posibilă transmiterea recesivă (acondroplazia şi hipocondroplazia se transmit autozomal-dominant).

Nanismul metatropic (Maroteaux) reprezintă probabil o condrodistrofie hiperplastică. Sugarii afectaţi seamănă cu cei cu acondroplazie la naştere, din cauza scurtării membrelor şi articulaţiilor proeminente, dar implicarea craniană lipseşte. Este de obicei prezent un mic apendice, sub formă de coadă, la baza coloanei vertebrale. Radiografiile arată oase tubulare scurte cu metafize marcat extinse. Pelvisul, deşi anormal, diferă de pelvisul din acondroplazie prin mărimea şi forma corpului osului iliac. Cel mai puternic argument pentru diferenţierea nanismului metatropic de acondroplazie este evoluţia: acondroplazicul devine copil mare şi adult, pe cînd copilul cu nanism metatropic, cu proporţii similare, devine cifotic, scoliotic cu trunchi relativ scurt şi extremităţi relativ lungi. Schimbarea aspectului corpului de la trunchi lung — extremităţi scurte la trunchi scurt — extremităţi lungi justifică denumirea de nanism metatropic.

Nanismul diastrofic se distinge de acondroplazie la nou-născut prin prezenţa deformaţiilor urechii externe, inserţia joasă a policelului (datorită scurtării primului metacarpian) şi a piciorului strîmb congenital. Lipsesc, de asemenea, modificările craniene, vertebrale şi pelviene caracteristice acondroplaziei. Odată cu înaintarea în vîrstă, coloana tinde să devină scoliotică, trăsătură care împreună cu piciorul strîmb au condus la denumirea de nanism diastrofic (diastrophos= răsucit, contorsionat). *Tratamentul* chirurgical vizează prevenirea scoliozei şi corectarea piciorului strîmb. Transmiterea este autozomal-recesivă.

Disostoza metafizară, considerată rară, este în prezent recunoscută mai frecvent. Clinic şi radiologic este confundată de obicei cu acondroplazia. Radiologic boala se caracterizează printr-o mineralizare inadecvată şi neregulată a zonelor primare de calcificare a metafizelor. Modificările radiologice evocă pe cele din rahitism şi confuzia cu rahitismul vitaminorezistent este de asemenea posibilă. Mineralizarea normală a nucleilor de osificare şi diafizei oaselor ajută la identificarea bolii, iar nivelul normal al calcemiei, fosfatemiei şi fosfatazel alcaline exclude rahitismul. Disostoza metafizară apare sub două forme majore: o formă severă, cu mari deformaţii (forma Jansen) şi o formă medie cu nanism, coxa vara şi modificări metafizare minime (forma Schmid). În formele cele mai severe insuficienţa mineralizării metafizelor aminteşte hipofosfatazia. Este bine să luăm în consideraţie această boală sistemică cînd copilul prezintă coxa vara bilaterală şi mineralizare neregulată a colului femural.

Displaziile epifizare. În acest grup au fost incluse cîteva entităţi legate prin afectarea disproporţionată a nucleilor de osificare în cursul dezvoltării lor. Implicarea coloanei vertebrale predomină în grupul *displaziilor spondilo epifizare*. Aproape toate entităţile se asociază cu alte anomalii şi sînt în general însoţite de tulburări ale creşterii longitudinale a osului.

Displazia epifizară punctată a fost observată la nou-născuţi. Unele oase lungi sînt mai mici. Ţesuturi avasculare, incluzînd cartilaje epifizare, ţesuturi periarticulare şi, de asemenea, cartilaje ale arborelui respirator sînt calcificate „punctat". Poate fi prezentă redoarea uneia sau mai multor articulaţii; cataracta este obişnuită. Sînt frecvent prezente leziuni diskeratotice cutanate. Doar aproximativ 50% din copiii afectați supraviețuiesc mai mult de un an. Dificultățile respiratorii sînt legate de insuficiența creșterii cartilagiilor respiratorii afectate și contribuie la apariția decesului.

Displazia epifizară multiplă este posibil să reprezinte mai degrabă un sindrom decît o boală, nefiind exclusă separarea unor entități distincte. Displazia epifizară punctată, de exemplu, dezvoltă cu timpul trăsături care nu mai permit diferențierea de displazia epifizară multiplă. Boala apare mai frecvent între 2 și 10 ani. Tulburările de mers, limitarea anumitor mișcări și durerile articulare conduc de obicei la descoperirea bolii.

Examenul *clinic* evidențiază statura mică, scurtarea moderată a membrelor (în special a mîinilor și picioarelor), genu valgum sau genu varum. Craniul, trunchiul și fața sînt normale. Nu există anomalii viscerale, mentale sau oculare.

Radiologic apar neregularități caracteristice la nivelul nucleilor de osificare epifizară și întîrziere în apariția acestora. Modificările radiologice variază de la aspectul „punctat" pînă la distrugerea aproape completă a epifizelor. Aspectul radiologic al articulației șoldului este similar aceluia din coxa plana (boala Legg-Calvé-Perthes). Transmiterea este autozomal-dominantă, dar s-a descris și o formă recesivă.

Diagnosticul diferențial se face cu displaziile spondilo-epifizare, acondroplazia și cu hipotiroidismul (confuzia cu aceasta din urmă avînd consecințe grave).

Sindromul Morquio a fost inclus în displaziile epifizare și, din cauza implicării spinale, a fost catalogat ca displazie spondiloepifizară. Biochimic, boala aparține însă mucopolizaharidozelor. Ca și în alte displazii spondiloepifizare sindromul nu este recunoscut la naștere ci numai după ce copilul începe să meargă (către sfîrșitul primului an de viață). Apar deformări progresive ale extremităților, cu un pronunțat genu valgum. Nanismul sever se datorează, în parte, afectării extremităților și, în parte, scurtării ori deformării trunchiului. Corpurile vertebrale sînt aplatizate și, în consecință, postura apare gîrbovită (aplecată), mîinile atingînd adesea nivelul genunchilor. Există, concomitent cu scurtarea trunchiului, o marcată proiectare a sternului înainte, iar bărbia se sprijină frecvent pe stern, din cauza scurtării gîtului. Epifizele au centri multipli, neregularități de osificare, ducînd la configurații articulare bizare. Transmiterea este autozomal-recesivă.

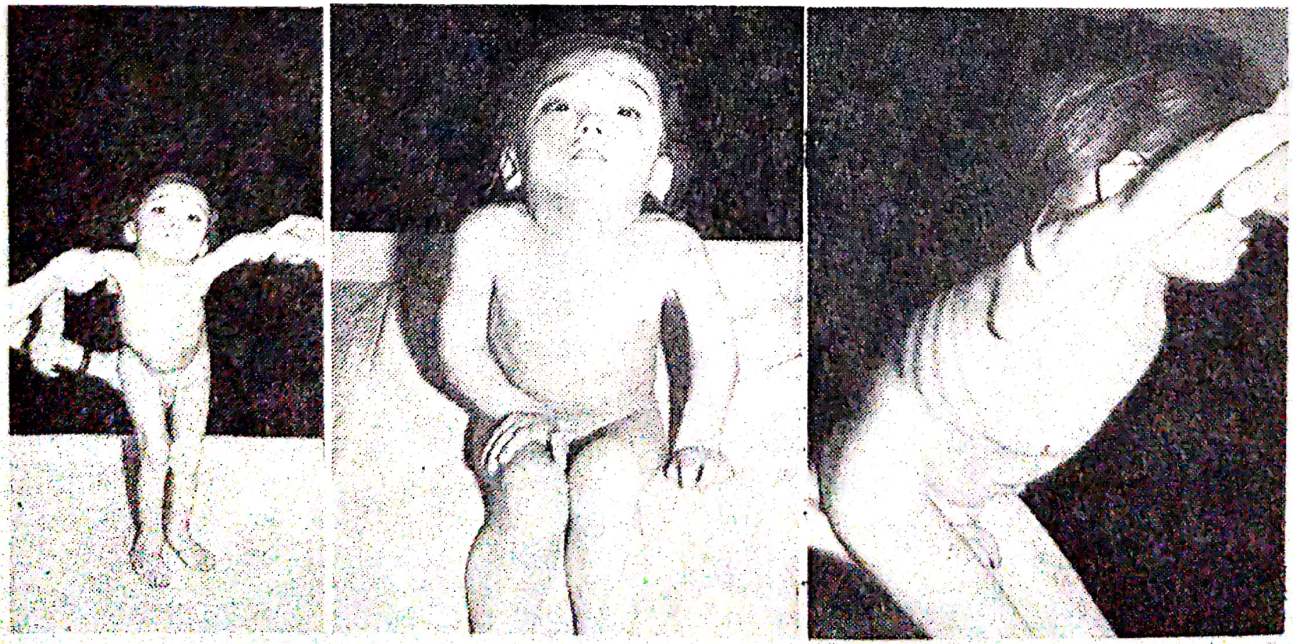
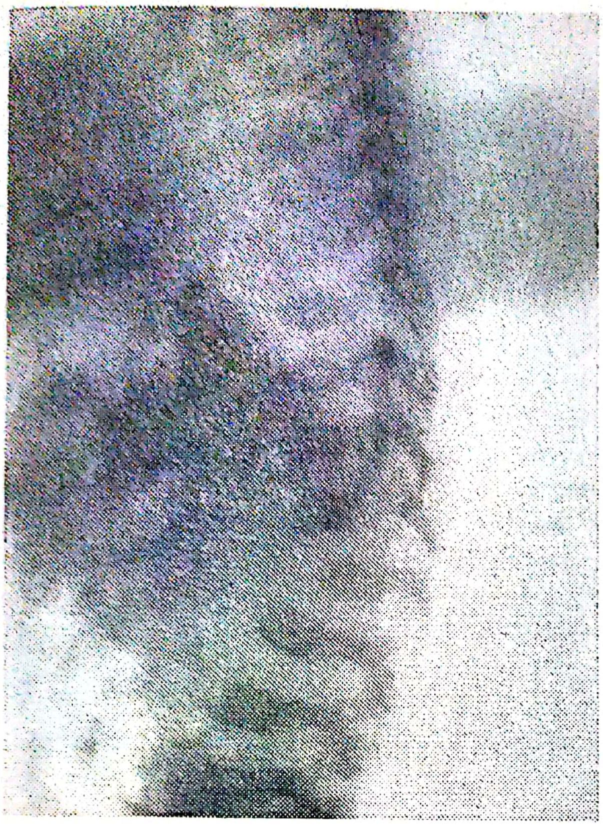
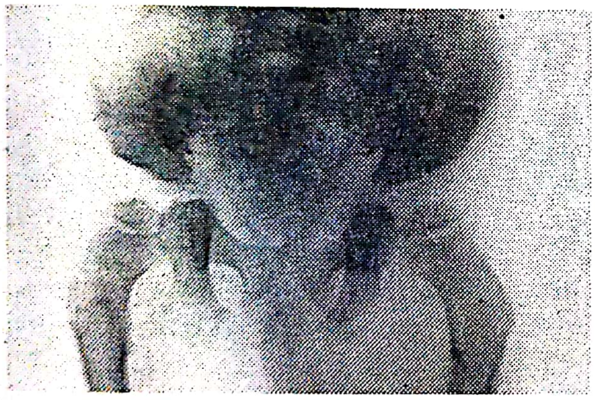


Fig. 42. Mucolipidoză tip IV (boală Morquio). A. — Aspectul general al bolnavului; hipotonie musculară generalizată. B — Facies tipic: bose frontale proeminente, hipertelorism, lățirea și înfundarea bazei nasului, narine largi, buză superioară îngroșată și alungită, mandibulă lățită, gît scurt. C — Cifoză lombară accentuată; proeminență anterioară a sternului.





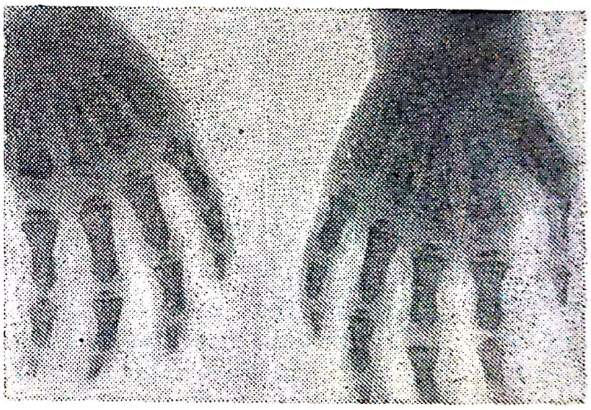


Fig. 43. Boala Morquio. Aspecte radiologice. A — Coloana vertebrală (profil); corpul celei de a doua vertebră lombară este hipoplazic, avînd un pinten anterior (aspect de „pantof"); vertebra este dislocată dorsal, corespunzînd cifozei lombare; alungirea „pediculilor" vertebrelor L_2, L_3 şi L_4 (mineralizare slabă şi neregulată). B — Bazinul şi articulaţiile coxofemurale: *coxa valga*; lărgirea cavităţilor acetabulare prin „stenozarea" osului iliac; deformarea în valg a colului femural. C — Oasele mîinii: corticala metacarpienelor şi falangelor este subţiată, iar canalul medular este dilatat; toate oasele metacarpiene, cu excepţia primului, au extremitatea proximală conică, subţiată şi prezintă incizuri (ciupituri); extremitatea distală a falangelor este rotunjită (aspect de „căpăţînă de zahăr").

Forma tardivă a displaziei spondiloepifizare a fost descrisă de *Lamy şi Maroteaux*. Trăsăturile clinice şi radiologice nu sînt diferite de cele din boala Morquio, dar debutul se situează pînă în a II-a decadă de viaţă. Nanismul este mai puţin sever, deşi scurtarea trunchiului este caracteristică. Participarea vertebrală este destul de marcată şi, la adult, îngustrarea spaţiilor intervertebrale şi creşterea densităţii corpurilor vertebrale subiacente simulează calcificarea discurilor intervertebrale. Jumătate din bolnavi vor prezenta artralgii în a IV-a şi a V-a decadă de viaţă. Durerile articulare la nivelul extremităţilor inferioare por constitui primele semne de boală.

Displazia condroectodermală (sindromul Ellis-van Creveld) se caracterizează prin: scurtarea oaselor lungi ale extremităţilor prin insuficienţa creşterii cartilaginoase, simulînd acondroplazia; polidactilie şi hipoplazia unghiilor, dinţilor şi părului. În aproximativ 1/3 din cazuri se asociază şi malformaţii congenitale de inimă. Diagnosticul se pune cu uşurinţă cînd polidactilia şi displazia ectodermală apar la un copil care pare acondroplazic.

Trăsăturile *radiologice* distinctive apar la nivelul pelvisului care se aseamănă cu cel din acondroplazie la nou-născut, dar care cu vîrsta devine normal. Apariţia prematură a centrilor de osificare ai capului femural este obişnuită. În contrast cu acondroplazia, scurtarea interesează porţiunea distală a extremităţilor, aspectul fiind acromelic. Transmiterea este autozomal recesivă.

Distrofia toracică asfixiantă (boala Jeune) are multe trăsături radiografice comune cu displazia condroectodermală. Modificările pelvisului şi coastelor sînt practic identice. Extremităţile, cînd sînt interesate, au diferite deformaţii dar nici una nu se aseamănă cu cele din displazia condroectodermală. *Clinic*, apar dificultăţi respiratorii. În cazurile severe, cutia toracică este prea mică, nepermiţînd funcţii normale pentru inimă şi plămîni.

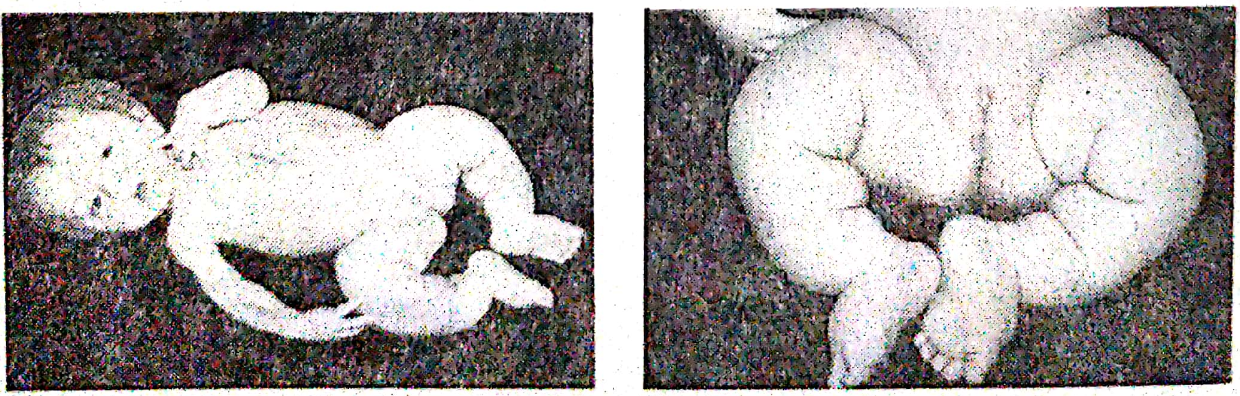
Exostozele ereditare multiple (aclazia diafizară) pot fi considerate ca anomalii de formare a oaselor cartilaginoase, cu manifestări epiosteale. Modificările capetelor de creştere osoase sînt caracteristice; unele fragmente ale liniei cartilaginoase epifizare se separă de corpul principal al cartilajului şi sînt incorporate în osul axial (în tija osului). Se constituie cartilaje ectopice a căror proliferare continuă conduce la modificări ale osului şi formare de excrescenţe osoase, acoperite cu cartilaj. Genunchii şi umerii sînt zonele cele mai sever afectate dar poate fi interesat orice os, inclusiv vertebrele. Semnele şi simptomele sînt consecinţa presiunii exercitate de masele osoase asupra structurilor adiacente ori prin interferarea mişcărilor articulare, prin devierea poziţiei sau modificarea dimensiunilor. În funcţie de natura acestor fenomene, se indică excizia exostozelor. În 5—10% din cazuri s-a constatat degenerarea sarcomatoasă a exostozelor. Tumorile nu sînt prezente în mod obişnuit la naştere, ele apărînd la vîrsta de 2—3 ani şi progresînd pînă cînd încetează creşterea cartilaginoasă.

Encondromatoza (sindromul Ollier) este similară exostozei ereditare multiple dar se deosebeşte de aceasta prin proliferarea „înăuntru" a maselor cartilaginoase; este, astfel, mai degrabă o enostoză decît o exostoză. Deşi o anumită interesare bilaterală poate fi prezentă, boala Ollier se caracterizează prin predominenţa unilaterală a maselor cartilaginoase enosteale. Oasele afectate sînt, de obicei, scurte şi incurbate. Deformările osoase prin încovoiere, necesită tratament chirurgical.

În *sindromul Maffucci* se constată asocierea encondroamelor multiple cu hemangioame cavernoase în care se descoperă radiologic fleboliţi. Boala se manifestă în jurul vîrstei pubertare prin apariţia unor noduli violacei dureroşi, de obicei pe mîini şi picioare. Mărirea progresivă a nodulilor duce la apariţia unor deformări monstruoase, necesitînd uneori amputaţii.

Osteogeneza imperfectă (boala Lobstein). Există o formă congenitală, caracterizată prin umbre osoase sub formă de panglică şi numeroase fracturi (boala Vrolik) şi o formă tardivă sau osteopsatiroza (boala Lobstein) în care predomină atrofia osoasă cu fracturi solitare. Forma congenitală este mult mai severă; apare sporadic şi se transmite recesiv. Forma

Fig. 44. Osteogeneza imperfectă. A şi B — Aspectul general al bolnavului; deformarea accentuată a membrelor inferioare.



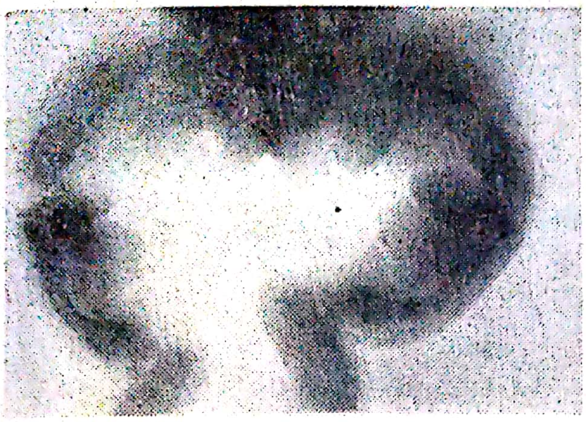


Fig. 45. Osteogeneza imperfectă. Radiografia membrelor inferioare: deformări (arcuiri) grave ale femurului şi oaselor gambei. îngroşarea corticalei în zonele concave, aspect areolar, „în fagure" al femurului drept.

tardivă se transmite dominant şi se asociază mult mai frecvent cu alte anomalii: osteoscleroză cu surditate, alterări ale mandibulei şi dentinei, coloraţie albastră a sclerelor. Coloraţia albastră a sclerelor se datorează subţirimii sau translucidităţii neobişnuite (ţesut conjunctiv deficitar) şi poate apărea şi la indivizi lipsiţi de anomalii scheletice.

Manifestările clinice sînt legate exclusiv de uşurinţa cu care apar fracturi osoase (nu numai la traumatisme minore ci chiar şi la schimbarea poziţiei). Acestea sînt mai puţin dureroase, în raport cu fracturile apărute la indivizii normali. După pubertate fracturile tind să devină mai rare, de aceea s-a încercat inducerea unei pubertăţi premature prin tratament hormonal. Ca urmare a fracturilor recurente deformante, bolnavii sînt nanici, iar activitatea fizică este inevitabil restrînsă. Fracturile prin compresiune ale corpilor vertebrali sînt obişnuite rezultînd vertebra plana care contribuie la statura mică.

Examenul histologic al oaselor arată o imperfectă formare şi calcificare a trabeculelor osoase. Cortexul este deficitar; se observă discontinuitate corticală. Există modificări nespecifice în populaţia celulară osoasă. Fracturile se vindecă prompt, dar osul care înlocuieşte calusul este deficitar şi se incurbează uşor ori se refracturează. Nu au fost găsite modificări patognomonice în compoziţia chimică a sîngelui.

Diagnosticul radiologic nu întîmpină dificultăţi. În tipul tardiv, asocierea atrofiei osoase, a deformărilor şi multiplelor fracturi în variate stadii de reparare susţin diagnosticul. Oricum, cînd este prezentă numai o fractură, diagnosticul este dificil chiar în asociere cu atrofia osoasă. Imagini radiologice comparabile, cu atrofie osoasă se întîlnesc şi în boli paralitice sau în malnutriţia severă. În asemenea cazuri, examinarea radiologică a craniului devine indispensabilă. La sugar, craniul din osteogeneza imperfectă este similar craniului din disostoza cleidocraniană. Îngrijirile ortopedice sînt în general mai importante decît tratamentul medical (hormonal).

Disostoza cleidocraniană. Termenul este inadecvat deoarece neglijează afectarea altor structuri în afară de clavicule şi craniu: dinţi mici, cu vicii de formă, pelvis nemineralizat pînă la vîrsta adultă. Craniul poate fi atît de moale încît parcă nici nu ar exista os în el. În alte cazuri, o fontanelă largă tinde să persiste în adolescenţă şi în viaţa adultă precoce. Ochii sînt în general larg spaţiaţi şi bolta craniană pare bombată înainte şi de fiecare parte a feţei. Radiologic, craniul arată o mineralizare inadecvată. Multiple şi mici insule de densitate osoasă se văd înăuntrul membranei generale a craniului ale căror margini simulează fracturi multiple. Cu trecerea timpului se lărgesc şi se unesc, pînă la completarea mineralizării craniului. În anumite cazuri, fontanela anterioară poate persista după fuzionarea insulelor separate. Osificarea claviculelor poate fi complet absentă sau pot fi găsiţi centri de osificare deficitară. Insuficienţa dezvoltării claviculelor este responsabilă de abilitatea caracteristică a bolnavilor de a duce umerii mult înainte (uneori, „adunaţi", împreunaţi). Se poate nota poziţia, în genu valgum sau genu recurvatum. Spina bifida a fost frecvent raportată. În multe cazuri există neregularităţi ale capetelor de creştere a oaselor lungi similare celor din disostoza metafizară. Hipostatura este aproape constantă. Există şi forme incomplete de boală cu clavicule normale. Boala este transmisă autozomal-dominant. Aproximativ 25% din cazuri sînt sporadice.

Displazia diafizară progresivă (boala Engelmann) este o boală hiperostotică primară a oaselor lungi. În cazurile bine exprimate sînt interesate de asemenea craniul şi coloana vertebrală. Debutul se situează între 2 şi 6 ani de viaţă, cu fatigabilitate şi stagnare ponderală. Oasele lungi, afectate simetric, sînt dilatate şi îngroşate. Caffey a evidenţiat lărgirea canalelor nutritive din femur şi tibie. Alţi autori au observat ameliorări odată cu înaintarea în vîrstă în unele forme familiare, şi au sugerat că afectarea musculară primară poate fi o parte a tabloului clinic. Îngroşarea corticalei interesează numai tijele osoase. Metafizele şi epifizele sînt normale.

Displazia metafizară (boala Pyle) se caracterizează prin insuficienţa absorbţiei osoase în metafize aşa încît capetele osului afectat sînt evazate. Deformarea tibiei realizează genu valgum. Oasele tubulare sînt mai lungi, indivizii purtători fiind înalţi, dar înălţimea în şezut este normală (talia). La unii bolnavi apar fracturi. Participarea craniană se limitează la o slabă îngroşare a bazei; implicarea oaselor feţei este absentă.

Sindromul Marfan este o tulburare generalizată a ţesutului conjunctiv cu participare *oculară* (ectopia lentis), *cardiovasculară* (anevrism aortic) şi *osoasă* (lungime excesivă a oaselor tubulare). Trăsătura cea mai importantă o constituie alungirea generală a extremităţilor. Ligamentele sînt relaxate aşa încît articulaţiile apar balante, piciorul plat şi scolioza fiind frecvent întîlnite. Deformările toracice (pectus excavatum, fig. 46, sau pectus carinatum) au fost de asemenea descrise. *Ectopia lentis* este bilaterală. Anevrismul aortic, care poate conduce la moarte, este rezultatul degenerării mediei vaselor.

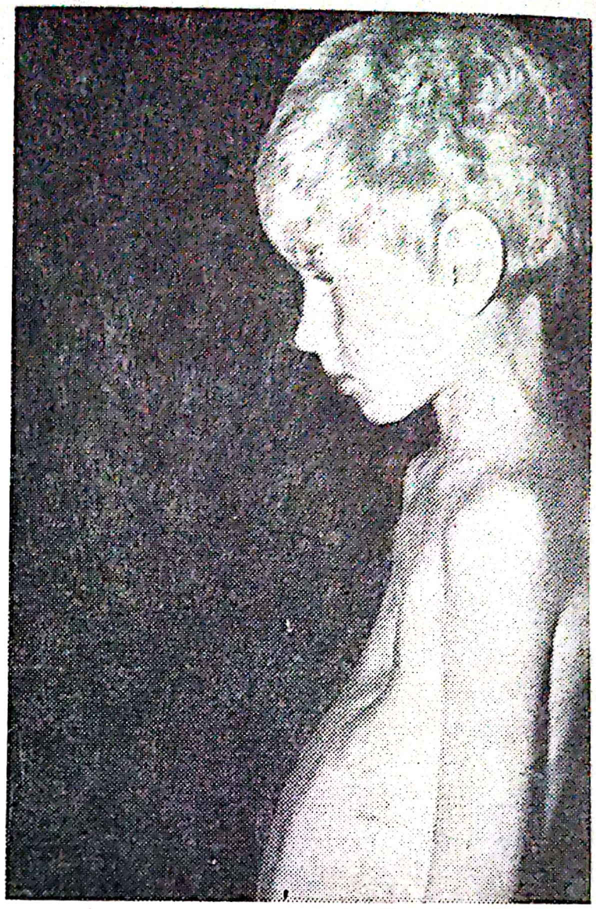


Fig. 46. Sindrom Marfan; *pectus excavatum.*

Radiologic, îngustarea, alungirea şi creşterea disproporţionată a oaselor tubulare este sugestivă (se descrie şi creşterea disproporţionată a oaselor lungi). Alungirea antebraţelor, de exemplu, este disproporţionat de mare în comparaţie cu braţele. Camptodactilia degetului V apare relativ frecvent. Transmiterea este autozomal-dominantă. Modificări aproape identice se întîlnesc în homocistinurie dar această boală se însoţeşte aproape constant de retard mintal, de excreţie urinară crescută de homocisteină, şi se transmite autozomal-recesiv. Sindromul Marfan era cunoscut ca arahnodactilie datorită degetelor alungite (de păianjen) dar termenul eponimic este preferat, cu atît mai mult cu cît degetele gracile pot fi uneori inaparente clinic.

Osteopetroza (boala Albers-Schönberg) este o boală ereditară. Tulburarea osteosclerotică se asociază curent cu anemie şi surditate. Boala este recunoscută radiologic printr-o pronunţată creştere a densităţii osoase a aproape tuturor oaselor corpului cu interesarea disproporţionată a oaselor tubulare (lungi) şi a bazei craniului. Canalul vertebral este foarte strîmt. În ciuda densităţii crescute (radiologic) oasele sînt relativ fragile şi fracturile sînt obişnuite (în special, la nivelul şoldului). Infecţiile dentare sînt relativ frecvente; osteomielita mandibulei este o complicaţie obişnuită. Pe lîngă creşterea densităţii oaselor tubulare există şi o tumefiere a regiunii metafizo-epifizare care ia aspect de „măciucă" (trăsătură importantă în copilărie). Variaţiile în densitatea oaselor sub formă de benzi scleroase ce încrucişează metafizele, sugerează că boala cunoaşte în evoluţie perioade de exacerbare şi de remisiune. Anemia, prin mieloscleroză, caracterizează evoluţia în perioada de sugar şi copil (se poate remite chiar la indivizi surzi, în viaţa adultă). Hepatosplenomegalia tinde de asemenea să dispară. Acuitatea vizuală diminuează precoce şi progresiv, conducînd la cecitate (ca şi tulburările auditive, se explică prin compresiunile exercitate asupra nervilor cranieni prin îngustarea orificiilor osoase corespunzătoare). Orbirea şi surditatea, pe lîngă debilitatea fizică (creştere încetinită, uneori, nanism) au efecte negative decisive asupra dezvoltării intelectuale. Modificările scheletice sînt rezultatul persistenţei unei spongioase primitive care nu suferă eroziune şi remodelare adecvată, osteogeneza fiind normală. Este posibil ca unele manifestări depistate la vîrsta de sugar să reprezinte mai degrabă cazuri de hipercalcemie idiopatică decît de osteopetroză. Transmiterea este autozomal-recesivă, cu egalitate de sex. Diagnosticul diferenţial se face cu hipercalcemia idiopatică (în osteopetroză, calcemia şi fosfatemia sînt normale) şi cu procesele osteosclerotice din alte boli (lues, osteită scleroasă) care sînt însă localizate. *Tratamentul* vizează complicaţiile. Prognosticul este nefavorabil în formele maligne, cu debut precoce şi bun în formele medii, cu manifestări tardive şi moderate (formele tardive se transmit autozomal-dominant).

Hiperfosfatazia este considerată frecvent ca o boală Paget juvenilă. Incurbarea membrelor apare în copilărie. Debilitatea musculară este evidentă. Îngroşarea oaselor craniului şi feţei poate avea loc dar trăsăturile craniene nu sînt proeminente. Pe lîngă incurbare, oasele lungi prezintă şi hiperostoză corticală extinsă, adesea cu aparenţa unei reorganizări intraosoase active. Fosfataza este mult crescută şi diferenţiază boala de alte entităţi hiperostotice care afectează scheletul apendicular şi cranial.

ANOMALII OSOASE LOCALIZATE

Anomalii ale extremităţii cefalice

Apar izolat sau ca parte componentă a unor sindroame mai mult sau mai puţin bine definite.

Macrocefalia (macrocrania) se întîlneşte în: hidrocefalie; hematom subdural; megalencefalie însoţită adesea de mărirea craniului (masivitatea substanţei cerebrale nu e corelată cu funcţia şi frecvent poate exista retard mintal); tumori cerebrale (prin obturarea căilor cerebrospinale), cu hidrocefalie; pseudohidrocefalie (craniul din profil la prematuri, în hipopituitarism şi sindrom Silver; sindroame diencefalice); în faza de recuperare a unor nanisme privaţionale (craniul creşte rapid, suturile dehiscente sugerează hipertensiunea intracraniană); ca parte componentă a unei tulburări scheletice hiperostotice generalizate (în acondroplazie); gigantism cerebral.

Microcefalia apare în: microencefalie (microcefalie primitivă); sinostoză prematură a suturilor; toxoplasmoză; boala incluziilor citomegalie; rubeolă; iradiere intrauterină etc.; în asociere cu retardul mintal, în anumite sindroame (aproape toţi copiii cu circumferinţă craniană cu mai mult de două deviaţii standard sub normal au retard mintal). În tabelul 48 sînt înscrise cele mai obişnuite cauze de microcefalie.

Aprecierea dimensiunilor trebuie făcută prin măsurători cu centimetrul, mai fidele decît simpla inspecţie sau examenul radiologic.

Plagiocefalia datorită repausului prelungit conduce la turtirea occipitală, de obicei unilaterală, creşterea înălţimii craniului şi accentuarea dimensiunilor orizontale. Deformarea poate apărea la sugari cu o dezvoltare psihomotorie normală, menţinuţi în poziţie orizontală da-

Cauze de microcefalie (după P. R. Huttenlocher)

Defecte de dezvoltare a creierului	Infecții intrauterine	Tulburări peri- și postnatale
Microcefalia ereditară (recesivă)	Rubeola congenitală	Anoxia intrauterină sau neonatală
Mongolismul sau alte trisomii autozomice	Infecția cu virus citomegalic	Malnutriția severă la sugarul mic
Iradierea ionizantă a fătului	Toxoplasmoza congenitală:	
Fenilcetonuria maternă	Sifilisul congenital	
Nanismul Seckel	Infecția neonatală cu virus herpetic	
Sindromul Cornelia de Lange		
Sindromul Smith-Lemli-Opitz		

torită unor boli debilitante, prelungite, carențe afective sau procedee ortopedice. De asemenea este notată la sugari cu retard psihomotor boli neuromusculare, encefalopatii) și, mai frecvent, în rahitismul florid. Deformarea dispare odată cu schimbarea poziției (statul în șezut) sau prin vindecarea rahitismului.

Alte anomalii cefalice care conduc la modificări ale formei craniului. Bosele craniene din rahitism (craniul pătrat) și, mai ales, hiperosozele din sifilis sînt excepționale. Cefalohematomul este o cauză relativ frecventă de „tumefiere" circumscrisă a craniului. Meningocelul ori encefalocelul pot fi ușor recunoscute. Torticolisul congenital se asociază cu asimetrie craniană cu plagiocefalie de partea opusă mușchiului sternocleidomastoidian afectat și coborîrea ochiului, urechii și comisurii bucale de aceeași parte. O boltă craniană largă este obișnuit întîlnită în osteogeneza imperfectă și în disostoza cleidocraniană.

Craniosinostoze. Dacă creșterea oaselor craniului se oprește într-un anumit loc și conținutul cranian continuă să crească, este necesară o creștere compensatoare a craniului în alt loc. Această creștere produce deformări craniene. Pentru înțelegerea acestui fenomen există trei supoziții: creșterea bolții craniene depinde de creșterea creierului; această creștere se produce perpendicular pe axul longitudinal al suturii; închiderea prematură a unui mic segment al unei suturi determină restricții de creștere ca și cînd ar fi implicată întreaga sutură. În acest mod, „puntea" osoasă de-a curmezișul suturii nu este demonstrată radiologic totdeauna, chiar cînd o astfel de unire a avut loc. *Craniosinostoza suturii sagitale* este cea mai frecventă formă, apărînd în 50% din cazuri. Creșterea laterală este împiedicată, craniul crescînd compensator în lungime și luînd un aspect lung și îngust (scafocefalie); craniul poate crește de asemenea în înălțime. *Craniosinostoza suturii coronare* este a doua ca frecvență, craniul apare „scurt" dacă este privit dinainte-înapoi (diametrul antero-posterior este scurtat) dar larg și înalt (acrocefal, oxicefal). Se asociază frecvent cu alte malformații (erori de segmentare a mîinilor și picioarelor și defecte funcționale sau anatomice ale creierului, deformații faciale și hipertelorism ocular). Orbitele mici pot determina proptoză și presiune asupra nervului optic, cu orbire progresivă. *Sinostoza unilaterală coronară precoce* are drept rezultat aplatizarea frunții de partea afectată cu ridicarea orbitei ipsilaterale. Deformațiile picioarelor și mîinilor asociate sînt obișnuite în formele cu închidere precoce combinată a suturilor sagitale și coronare (vezi disostozele craniofaciale). Suturarea precoce a oaselor craniului se poate produce înainte de naștere. Cînd sinostoza intrauterină a suturii coronare și lambdoidale este asociată cu hidrocefalie, nou-născutul are un aspect grotesc, cu craniu trilobat „în formă de trifoi" (sindromul craniu în frunză de trifoi). Sinostoza prematură a mai fost observată în: trigonocefalie, boala Crouzon (disostoza craniofacială); hipofosfatazie; hipercalcemie idiopatică; rahitism vitamino-D-rezistent;

rahitismul carenţial (!); complicaţie a scăderii presiunii intracraniene la hidrocefalii cu şunt ventriculo-jugular. În majoritatea cazurilor diagnosticul poate fi pus sau suspectat la naştere, deformările fiind evidente. Palparea fontanelelor şi suturilor poate evidenţia obliterarea unor arii în mod normal moi, sau „aglomerarea" de os formînd „creste" sau „coame" la nivelul suturilor.

Examenul radiologic probează diagnosticul, demonstrînd continuitate osoasă la nivelul suturii. În cazul cînd toate suturile sînt obliterate, nu apar deformaţii compensatorii şi este prezent aspectul de „hammered silver" (hipertensiune intracraniană, platigirie, scăderea cantităţii de lichid cefalorahidian).

Diagnosticul diferenţial se face cu microcrania care n-are însă la examenul radiologic modificări ale suturilor şi se produce ca urmare a lipsei de stimulare a creşterii creierului. Suturile se pot închide precoce dar există puţine (sau deloc) deformaţii, iar semnele de hipertensiune intracraniană lipsesc.

Importanţa clinică a craniosinostozelor rezidă în: distorsiunea, compresiunea şi disfuncţia consecutivă a creierului şi nervilor cranieni; malformaţii asociate ale creierului; efecte psihologice.

Tratamentul constă în realizarea chirurgicală a unor noi suturi pentru a permite dezvoltarea simetrică, normală a creierului. Aceasta se efectuează în caz de deformaţii severe, edem papilar şi în boala Crouzon. Deoarece ritmul creşterii creierului este foarte rapid în primul an de viaţă, indicaţiile sînt mai importante cînd boala este recunoscută precoce. Neplăceri considerabile există atunci cînd indicaţiile privesc tratamentul unei sinostoze de sutură sagitală izolată, părerile neurochirurgilor fiind diferite (unii susţin absenţa efectului cosmetic sau asupra dezvoltării mintale). Este bine de ştiut că procedeul este tehnic mai uşor în timpul primului an de viaţă, şi în special în primele 6 luni, decît mai tîrziu.

Defecte craniene. La naştere există şi sînt demonstrabile radiologic 6 fontanele: fontanela anterioară; fontanela posterioară; două fontanele anterolaterale şi două fontanele posterolaterale. Pot exista în plus şi variante normale la nivelul suturilor metopice sau sagitale. Fontanelele anterolaterale şi posterolaterale pot fi confundate cu *craniotabesul.* Viteza şi cronologia închiderii fontanelelor variază, fontanela anterioară închizîndu-se în prima jumătate a celui de-al doilea an de viaţă (se poate închide şi mai devreme). Fontanela posterioară este în general închisă la sfîrşitul celei de a doua luni (poate fi închisă încă de la naştere). Fontanelele anterolaterale dispar în primele trei luni şi cele posterolaterale în cursul celui de-al doilea an. La mai mult de o treime din sugarii mici şi nou-născuţi există forme palpabile de înmuiere în special la nivelul oaselor parietale, de-a lungul suturii lambdoide. Aceste zone apăsate cu degetul dau o senzaţie de înfundare similară cu aceea rezultată prin apăsarea unei mingi de ping-pong şi sînt cunoscute sub denumirea de craniotabes „idiopatic". *Craniotabesul* patologic apare în: rahitism, hidrocefalie şi distrofii scheletice. Este foarte rar după vîrsta de 1 an. Uneori este prezent în jurul liniei mediane (în treimea posterioară a suturii sagitale), înaintea fontanelei posterioare, osul apărînd centrat şi divizat de un orificiu cu margini bine delimitate. Defectul este cunoscut ca *foramenul parietal.* „Defectul" se poate transmite în mai multe generaţii sau apare sporadic. De obicei este lipsit de semnificaţie patologică dar se poate asocia cu alte defecte congenitale scheletice, oculare, nervoase şi/sau cardiace. *Diagnosticul diferenţial* se face cu meningocelul, histiocitoza X, procese neoplazice primitive sau metastatice, unele infecţii etc. Poate persista toată viaţa şi nu necesită *tratament.*

Craniul lacunar este termenul utilizat pentru a denumi zonele radiotransparente descoperite la nivelul craniului la vîrsta de sugar. Se asociază frecvent cu spina bifida, meningocelul sau meningomielocelul, însă cea mai frecventă malformaţie asociată este sindromul Arnold-Chiari. Cînd apare ca fenomen izolat prognosticul *quo ad vitam* este bun, defectul de mineralizare dispărînd. Defectul dispare în a doua jumătate a primului an de viaţă chiar şi atunci cînd este asociat cu disrafii spinale.

Hipertelorismul ocular constă în mărirea distanţei interpupilare prin deformarea moştenită a porţiunii bazilare anterioare a craniului şi a oaselor faciale adiacente. Această deformare este consecinţa creşterii excesive a aripilor mici ale sfenoidului şi subdezvoltării aripilor mari, simulînd ca proporţie aspectul de craniu fetal

Forme medii sau minime pot apărea şi la copii normali. Uneori hipertelorismul este simulat prin deplasarea laterală a cantului intern, fără anomalie osoasă, cum ar fi în sindromul Waardenburg-Klein. În formele severe pot exista: labio-, palato- sau nazoschizis. Uneori pot exista de asemenea lipoame frontale sau teratoame *(sindromul despicăturii mediane a feţei)*, retard mintal. Nu orice turtire a rădăcinii nasului este un hipertelorism.

Hipotelorismul orbital diagnosticat radiologic, constă dintr-o anormală apropiere a pereţilor celor două orbite. Clinic, excesul relativ al ţesutului moale dintre fantele palpebrale dă impresia unui hipertelorism. Cutele epicantale sînt frecvent asociate cu ţesut moale excesiv şi, practic, în toate cazurile de sindrom Down, există un hipotelorism relativ. De asemenea, în trigonocefalie şi în trisomia 13.

Disostoza craniofacială (boala Crouzon). Acrocefalia în asociere cu hipoplazia maxilarului, prognatismul mandibulei, protruzia buzei inferioare şi nasul în formă de cioc realizează un facies caracteristic „de papagal". Exoftalmia progresivă, strabismul, nistagmusul şi atrofia nervului optic, convusiile sau alte fenomene neurologice sînt manifestări consecutive hipertensiunii intracraniene. Fruntea apare bombată, orbitele superficiale, fontanela este larg deschisă, iar hipertelorismul completează sindromul dismorfic. Transmiterea se face autozomal-dominant.

Tratamentul este chirurgical şi constă în desfacerea precoce a sinostozei, înaintea apariţiei tulburărilor neurologice.

Acrocefalosindactilia (Sindromul Apert) posedă, pe lîngă trăsăturile bolii Crouzon, sindactilia. Uneori există asociată polidactilia şi lăţirea degetului mare la mîini şi picioare. S-au mai descris: police şi halux cu o singură falangă, celelalte degete avînd două falange, sinostoza radiocubitală, redori articulare (mîna în formă de lingură), anomalii vertebrale. Transmiterea este autozomal-dominantă.

Tratamentul vizează ca şi în disostoza craniofacială rezolvarea chirurgicală a craniosinostozelor.

Acrocefalopolisindactilia (sindromul Carpenter) întruneşte elemente similare sindromului Apert (acrocefalia, hipoplazia etajului mijlociu al feţei, hipertelorism, sindactilie) şi sindromului Laurence-Moon-Biedl (polidactilie, obezitate, hipogenitalism, nanism, deficit mintal). Transmiterea se face autozomal-recesiv. Polidactilia mai frecvent radială şi absenţa retinitei pigmentare îl diferenţiază de sindromul Laurence-Moon-Biedl.

Sindromul Pierre-Robin este definit de triada simptomatică: micrognaţie (hipoplazia mandibulei), glosoptoză[1] şi palatoschizis (uneori doar palat foarte scobit). Se mai pot asocia: întîrziere mintală, microcefalie, oblicitate antimongoliană a fantelor palpebrale, epicantus, hipertelorism, despicătura mandibulei, anomalii linguale, auriculare, cardiace, renale, genitale.

Tratamentul vizează corectarea precoce a glosoptozei (suturarea limbii la gingia inferioară sau la obraz este uneori necesară), alimentarea prin gavaj şi evitarea aspirării alimentelor prin poziţia semişezîndă sau ventrală în timpul administrării mesei (în formele uşoare); se va face profilaxia pneumoniilor de aspiraţie consecutive disfagiei faringiene.

În *evoluţie*, tulburările funcţionale dispar spontan, odată cu creşterea normală a mandibulei în primul an de viaţă. Modul de transmitere şi originea sînt incerte (este vorba, probabil, de o embriopatie).

Cheilognatopalatoschizisul (despicătura buzei superioare, maxilarului superior şi bolţii palatine) este cea mai frecventă malformaţie a extremităţii cefalice. Este sugerată transmiterea dominantă. Apariţia cazurilor sporadice (75%) face posibilă şi originea embrionară (tulburări hipoxice). *Embriologic* şi *genetic* cheiloschizisul cu sau fără palatoschizis şi palatoschizisul izolat sînt două entităţi distincte.

---

[1] Este simptomul cardinal al triadei; este consecinţa scurtării muşchiului geniolglos; antrenează tulburări respiratorii (dispnee, cianoză, stridor congenital), crize de asfixie sau/şi pneumonie de aspiraţie.

Patogenie: oprirea dezvoltării formaţiilor embrionare respective într-un anumit stadiu sau ruperea ulterioară a buzei normal formate ca urmare a implantării vicioase a nasului. Cele trei malformaţii pot exista izolat sau în asociere. Există forme uni- sau bilaterale. În formele întinse alimentarea este considerabil îngreuiată sau imposibilă, impunînd alimentarea prin gavaj în primele luni de viaţă pentru a preveni apariţia pneumoniilor de aspiraţie şi a distrofiei.

Tratament: suturarea buzei despicate la vîrsta de 3—4 luni într-un prim timp, urmată de corectarea gnato- şi palatoschizisului la vîrsta de 2—4 ani.

Sindromul Treacher-Collins (sindromul Franceschetti, disostoza mandibulo-facială Este o anomalie de dezvoltare a structurilor derivate din primul arc branhial survenită în a patra săptămînă a vieţii embrionare. Transmiterea este autozomal-dominantă. *Tabloul clinic* este marcat de hipoplazia oaselor feţei afectînd în special maxilarul, mandibula şi arcada zigomatică. Macrostomia, mandibula mică şi, uneori, agenezia maxilarului sau a unei jumătăţi de mandibulă realizează aspectul de „figură de pasăre“ sau de „bot de peşte“. Urechile sînt jos implantate, pavilioanele malformate, conductul auditiv extern atrofiat; există surditate, anomalii ale palatului, buzelor, mîinii etc. Fantele palpebrale sînt orientate „antimongolian“. Uneori se notează coborîrea pleoapelor. *Tratamentul* vizează aspectele cosmetice. *Prognosticul* este relativ bun.

Anomalii toracice

Pectus excavatum denumeşte depresiunea congenitală a porţiunii inferioare a sternului. Cauza pare a fi o scurtare congenitală a tendonului central al diafragmului sau o anomalie primară de creştere a cartilajelor costale. Sternul deprimat poate comprima inima; frecvent structurile mediastinale sînt dislocate posterior şi spre stînga. Suflurile cardiace care apar în asociere cu pectus excavatum sînt în general funcţionale. Sufluri similare apar şi în alte perturbări toracice („sindromul spatelui drept“ cu limitarea diametrului anteroposterior).

Pectus carinatum. Diametrul anteroposterior al toracelui este crescut prin protruzia ventrală a sternului şi cartilajelor ce se inseră pe el, realizînd aspectul de carenă (din punct de vedere cosmetic este mult mai supărător decît pectus excavatum). Uneori apare în asociere cu alte anomalii, în special costale şi vertebrale. Mult mai comună este protruzia localizată a sternului inferior în asociere cu cardiomegalia (ventriculul drept este mult mărit). O formă particulară de „piept în carenă“ se asociază cu sutura prematură a segmentelor sternale şi, frecvent, cu malformaţii cardiace şi hipertensiune pulmonară.

Anomalii vertebrale

Scolioza reprezintă o curbură anormală, de obicei laterală şi mult mai evidentă cînd este privită din spate. Este o problemă ortopedică obişnuită în copilărie. Poate rezulta dintr-o malformaţie congenitală a coloanei însăşi sau din malformaţii asociate (boala Sprengel; hipoplazia femurului; hemihipertrofiile corporale). Poate fi o sechelă a poliomielitei (afectînd muşchii spinali sau ai extremităţilor) ori a altor boli neuromusculare (paralizii spastice). Un mare număr de cazuri nu are o cauză evidentă şi scolioza este desemnată ca idiopatică (poate fi rezultatul unor infecţii, inaparente clinic, ale sistemului nervos). Malformaţii arteriovenoase au fost evidenţiate în unele cazuri investigate prin tehnici adecvate. În neurofibromatoză, scolioza este una dintre cele mai obişnuite anomalii scheletice. Scolioza poate fi de asemenea o manifestare a unor tumori spinale (osteomul osteoid, glioblastomul, ependimomul etc.). Accentuarea deformărilor şi apariţia unor tulburări neurologice la un copil cu scolioză mai veche, etichetată „esenţială“ pot fi semne revelatoare pentru o tumoare intrarahidiană, de cele mai multe ori intramedulară, făcînd necesară mielografia gazoasă (dificil de interpretat din cauza torsionării coloanei) sau lipiodolată. În aceste cazuri tratamentul ortopedic (corset, extensie ori cultură fizică medicală) agravează rapid fenomenele neurologice. Poate fi, de asemenea, parte componentă a mai multor displazii scheletice: nanismul diastrofic, displazia spondiloepifizară, displazia epifizară punctată etc. *Cifoza* se poate asocia ocazional în acondroplazie şi este o componentă importantă a nanismului metatropic. Un test eficace pentru aprecierea *scoliozei organice* este observarea efectului asupra coloanei vertebrale obţinut prin suspendarea bolnavului de braţe şi apoi, din nou, de picioare. Cînd curbura persistă în timpul acestor manevre, deformaţia este imposibil să se amelioreze spontan şi, aproape sigur, se va accentua cu timpul. Îngrijirea unor asemenea cazuri este de competenţa ortopedului. Procedeele chirurgicale sînt discutabile. La sugarii cu neuroblastom, retenţia acută de urină poate constitui primul semn al extinderii intraspinale a tumorii, impunînd tratament chirurgical înaintea tumorii primitive. Chiar cînd lipsesc manifestări din partea sistemului nervos central este necesară efectuarea radiografiei coloanei vertebrale.

Boala Scheuermann (cifoza juvenilă); v. Osteocondroze.

Malformaţii congenitale vertebrale. Reprezintă erori de segmentaţie, verticale sau orizontale.

Fuziunea verticală a vertebrelor cervicale este cunoscută ca *sindrom Klippel-Feil* care se manifestă prin gît scurt,capul părînd aşezat direct pe umeri, mişcări limitate ale capului, inserţia joasă a părului pe ceafă şi, uneori anomalii neurologice, în special tendinţa la mişcări „în oglindă“ ale extremităţilor superioare. La nivelul vertebrelor afectate este în mod obişnuit prezentă spina bifida. Diagnosticul diferenţial se face cu sindromul Sprengel.

Spina bifida. Între cele două jumătăţi ale arcurilor vertebrale nu se produce o fuziune suficientă, boala fiind considerată ca o tulburare congenitală a formării embrionare a canalului medular. Există forme grave, deschise, cu cointeresarea constantă a măduvei. În formele inaparente—spina bifidă ocultă—diagnosticul este exclusiv radiologic, semnele şi simptomele clinice fiind absente. Prevalenţa defectelor radiologice în regiunea sacrată diminuează odată cu creşterea. O importanţă exagerată s-a acordat spinei bifide lombare în patogenia enurezisului (actualmente se apreciază că spina bifida poate fi implicată în producerea enurezisului numai în cazurile care prezintă semne clinice de disrafie).

Tratament: formele oculte nu necesită tratament. Dehiscenţele mari, dar fără tulburări neurologice, se sutureazā neurochirurgical. Meningocelele mai mici se pot trata consecutiv, putîndu-se epiteliza treptat. În formele cele mai severe, structurile meningiene şi nervoase prolabează posterior (meningocel şi meningomielocel). În mielomeningocel reflexele sînt modificate, sensibilitatea este diminuată, există paralizii flasce şi tulburări trofice ale extremităţilor. Se produc tulburări vezicale şi intestinale urmate de infecţii, care înrăutăţesc prognosticul.

Malformaţia Arnold-Chiari. La naştere există următoarele elemente: mielomeningocel, macrocefalie, hidrocefalie, devierea globilor oculari. Ulterior apar complicaţii neurologice, dificultăţi de alimentare, tulburări de deglutiţie şi respiratorii, ulcerarea mielomeningocelului. Malformaţia se asociază cu hidrocefalie şi spina bifidă. Anomalia este de origine embrionară, aparţinînd disrafiilor prin absenţa unuia sau mai multor arcuri vertebrale posterioare cu discontinuitate tegumentară la acest nivel. Trunchiul cerebral se deplasează caudal, bulbul şi cerebelul herniind în canalul cervical. Pentru diagnostic este foarte semnificativă coexistenţa sindromului neurologic (semne piramidale, paraplegii ori tetraplegii, retard psihic). Examenul radiologic (impresiune bazilară, hipertensiune intracraniană), mielografia cu lipiodol şi ventriculografia aduc date edificatoare.

Sindromul Goldenhar (displazia oculo-auriculo-vertebrală) se caracterizează prin existenţa dermoidului epibulbar, apendicilor auriculari şi anomaliei vertebrale (fuziune atlanto-occipitală, hemivertebră, spină bifidă şi/sau scolioză).

Anomalii pelviene

Luxaţia congenitală a şoldului (displazia luxantă a şoldului). Luxaţia manifestă apare de obicei după vîrsta de 4 luni cînd şoldul începe să fie supus solicitării. Timp de 20 ani cea mai populară ipoteză asupra cauzei şi patogeniei acestei boli a fost aceea a displaziei congenitale acetabulare care predispune la luxaţie. Laxitatea congenitală a structurilor ligamentare, adesea cu substrat familial, fusese de asemenea postulată. Mai recent, în special în Suedia, a fost postulată întîrzierea în dezvoltarea sistemului de enzime necesare degradării hormonilor materni care, transmişi transplacentar, provoacă relaxarea ligamentară, fapt demonstrabil în urina nou-născuţilor cu şi fără luxaţie congenitală de şold. În baza acestei teorii sugarii cu luxaţie congenitală de şold sînt incapabili să metabolizeze adecvat aceşti hormoni pînă la sfîrşitul primei săptămîni de viaţă. În consecinţă, capul femural poate fi dislocat din cavitatea acetabulară în cursul extensiei şi adducţiei femurului (poziţia înfăşat). În flexie şi abducţie capul femurului poate reintra în acetabul. Intrarea şi ieşirea capului femural este responsabilă de „pocnitul" care se aude în cursul efectuării manevrei Ortolani. Poziţia extremităţilor inferioare favorizează dislocarea capului femural din acetabul. Rezistenţa ligamentară normală este recîştigată, cînd sistemul enzimatic începe să funcţioneze (în a doua săptămînă de viaţă). Odată cu normalizarea enzimatică luxaţia devine relativ fixată, dacă se produsese între timp. Apare o atrofie a fosei acetabulare şi aspectul de „displazie acetabulară" cu luxaţie congenitală a femurului. Dacă luxaţia nu este grosolană examenul radiologic este insuficient la nou-născut. Unghiurile acetabulare, care au fost altă dată considerate de mare importanţă pentru diagnostic, nu sînt patognomonice înainte de sfîrşitul celui de-al doilea semestru de viaţă. În cazurile diagnosticate după sfîrşitul primului an de viaţă şi la care manevrele simple nu reuşesc să reamplaseze capul femurului în fosa acetabulară, artrograma poate demonstra anomalii anatomice ale capsulei şi buzei superioare care împiedică o reducere „închisă" (nesîngerîndă) satisfăcătoare. În cazurile diagnosticate chiar mai tîrziu, cavitatea acetabulară este aplatizată (ştearsă, superficială), nucleul de osificare al capului femurului este mai mic de partea afectată şi este situat mai sus decît cel opus (normal). Colul femural este de obicei în anteversie. Capul proximal al femurului este deplasat lateral în raport cu acetabulul de partea opusă. Un fals acetabul apare pe osul iliac care este, de obicei, hiperplazic.

Clinic, copilul mare merge şchiopătînd vizibil sau legănîndu-se (mers de raţă), dacă afecţiunea este bilaterală. Frecvenţa este mai mare de 6—7 ori la fete decît la băieţi, iar şoldul stîng este mai frecvent afectat decît dreptul. În unele zone geografice există o incidenţă familială ridicată. La negri boala este rară; la alte populaţii incidenţa este de 1,5 la 1 000 naşteri. Incidenţa ridicată în unele zone geografice este în legătură cu unele practici locale (înfăşatul sau legatul membrelor) şi cu factorii genetici (în corelaţie cu reglarea activităţii de degradare enzimatică[1]). Scurtarea coapsei şi limitarea abducţiei şi rotaţiei externe sînt semne clinice importante. Un semn Trendelenburg pozitiv (coborîrea plicii fesiere opuse, cînd bolnavul îşi lasă greutatea pe membrul afectat) este uşor de demonstrat la copilul mare. Asimetria plicilor cutanate la nivelul coapsei se întîlneşte şi la sugarul normal aşa încît acest semn izolat nu are valoare diagnostică, dar impune investigaţie. În perioada neonatală, manevra Ortolani (semnul „resortului“) poate duce la identificarea bolii. Examinatorul culcă sugarul pe spate; membrele inferioare sînt în adducţie, cu şoldurile şi genunchii în extensie. Cele două coapse sînt prinse cu mîna, policele fiind plasat medial, iar indexul şi mediusul lateral; vîrful ultimelor două degete vor apăsa marele trohanter. Articulaţia genunchiului este potrivită în porţiunea tenară a palmei examinatorului. Membrele sînt apoi flectate la 90° în articulaţia genunchiului şi şoldurilor. Cu o mînă se ţine una din extremităţile inferioare în această poziţie, cealaltă mînă ducînd în abducţie membrul inferior opus, în poziţie de „picior de broască“; între timp se apasă în sus şi înainte. Capul femural, dacă era luxat, trece peste marginea posterioară a cavităţii şi intră în acetabul, dînd senzaţia de resort.

---

[1] Boala este multifactorială.

La un sugar normal, convenabil relaxat, abducţia poate fi continuată la 90° fără incidente. La sugarul cu luxaţie congenitală de şold apare o rezistenţă la o flexie de aproximativ 60°, fixînd pelvisul. Palmen şi Coleman au descris independent reversul procedeului care ar putea produce o luxaţie nedecelată prin manevra Ortolani. Fazele iniţiale ale „manevrei de provocare a luxaţiei“ sînt comparabile cu acelea din manevra Ortolani pînă la punctul în care începe abducţia coapsei. Coapsele sînt abduse şi flectate numai pînă la 45° şi rotate puţin în interior; palmele examinatorului sînt apoi apăsate asupra genunchilor pe cînd policele apasă în afară, pe faţa internă a coapselor. Un rezultat pozitiv se notează atunci cînd apare senzaţia de resort, indicînd luxarea capului femural în afară, în sus sau posterior, din zona acetabulară. Manevrele pozitive nu echivalează obligatoriu cu tot atîtea luxaţii; mai tîrziu raportul este de o luxaţie la trei şolduri cu manevre pozitive în perioada neonatală. Dacă resortul ieşirii sau intrării (sau ambele) pot fi obţinute la nou-născut, poziţia de reducere este menţinută prin plasarea copilului într-o simplă atelă care să ţină femurul în abducţie şi rotaţie externă 24 ore pe zi pe timp variabil, de la 2 săptămîni pînă la 3 luni. Au fost confecţionate atele variabile foarte eficace (inclusiv atela-pernă Frejka, atela Von Rosen din tablă de aluminiu etc.). După 6 săptămîni (în medie) atela nu mai este necesară, articulaţia devenind stabilă. Numai dacă persistă fenomenele clinice este necesară o radiografie (orice limitare a abducţiei şi rotaţiei externe, ori zgomot anormal, obligă la efectuarea examenului radiologic). La copilul mai mare cu luxaţie congenitală de şold, ţesuturile moi pot fi întinse prin tracţiune; prin manipulare sau anestezie, capul femural poate fi repus în acetabul. Pentru menţinerea în această poziţie este necesară folosirea unei atele gipsate. La copiii care nu răspund la manevrele blînde ori la care artrograma demonstrează complicaţii la reducerea „închisă“, cum ar fi o capsulă „în clepsidră“, interpoziţia buzei ori acumularea de grăsime în acetabul, se impune reducerea sîngerîndă.

La o abducţie extensivă cu rotaţie externă, capsula şoldului este puternic tracţionată (trasă, smulsă) şi supleţea vasculară a capului poate fi compromisă; necroza aspectică a capului femural a fost raportată la 20–30% din bolnavii trataţi cu atele rigide în abducţie marcată şi rotaţie externă. Viitorul copiilor cu luxaţie congenitală de şold nu este cunoscut. Mulţi dintre cei care au fost trataţi prin metode manipulative, relativ tardiv în copilărie, au dezvoltat coxa plana, coxa magna şi modificări artritice în viaţa adultă mijlocie. La cei trataţi precoce, în perioada neonatală, se constată absenţa complicaţiilor sau sechelelor. Luxaţia congenitală de şold neteratologică, depistată prin manevra Ortolani sau manevre de subluxaţie, şi tratată din perioada neonatală nu are consecinţe morbide tardive (în copilărie sau la adult). De aceea examinarea şoldului nou-născutului pentru luxaţie ar trebui să fie tot atît de obişnuită ca numărătoarea degetelor la mîini şi picioare, la naştere.

Coxalgia idiopatică. La unii copii, durerile acute de şold şi limitarea mişcării, în special abducţia şi rotaţia externă, sînt interpretate drept coxa plana dacă apar în afebrilitate sau ca artrită infecţioasă dacă există febră. În coxalgia idiopatică nu există nici leucocitoză şi nici modificări radiologice. Boala a mai fost denumită artrită toxică dar, în absenţa unor toxine cunoscute şi a inflamaţiei articulare, se preferă termenul de „coxalgie idiopatică“. De obicei fenomenele se atenuează spontan în 48 de ore.

Anomalii ale extremităţilor

Anomalii de dezvoltare. **Hemihipertrofiile corporale.** O diferenţă în dimensiunile celor două părţi ale corpului se întîlneşte în hemihipertrofii sau hemiatrofii primele implicînd o depăşire a vîrstei osoase de partea afectată. Există hemihipertrofii primare (de ansamblu, segmentale sau încrucişate) şi secundare (în sindromul Kippel-Trenauney, boala Milroy-Meige, von Recklinghausen). Se pot asocia cu numeroase anomalii (cutanate, neurologice, vasculare, urogenitale) sau cu tumori (Wilms, hepatoblastom, adrenocarcinoame). Hemihipertrofia este, de asemenea, o componentă obligatorie (sindromul Silver) ori facultativă (sindromul Beckwith) a unor sindroame complexe. Etiopatogenia este necunoscută. Oarecare importanţă prezintă asocierea hemihipertrofiilor cu diverse tumori viscerale aducînd în discuţie posibila relaţie teratogeneză-oncogeneză.

Malsegmentaţia extremităţilor (anomalii localizate de dezvoltare a extremităţilor). Focomelia (embriopatia thalidomidică) reprezintă absenţa părţii proximale a extremităţilor afectate, mîna sau piciorul părînd că sînt articulate direct la trunchi.

Amelia reprezintă absenţa tuturor extremităţilor; *ectromelia*, absenţa unei extremităţi. *Absenţa unor oase* se întîlneşte mai frecvent la radius, fibula şi femur. Cînd radiusul este absent sau hipoplastic, mîna apare deviată radial. Uneori se asociază cu anemie aplastică, pigmentare cutanată şi alte anomalii. Deformarea policelui asociată cu boală congenitală de inimă (DSA) realizează *sindromul Holt-Oram* cu transmitere autozomal-dominantă.

Polidactilia (prezenţa unuia sau mai multor degete supranumerare) apare ca o trăsătură transmisă autozomal-dominant. Cel mai frecvent apare sub forma unui singur deget, adesea hipoplazic (rudimentar), pe marginea ulnară a degetului mic. Ca parte componentă a unor sindroame malformative complexe, polidactilia poate sugera sindromul respectiv în funcţie de aşezarea degetelor supranumerare (sindromul Laurence-Moon-Biedl, sindromul Ellis van Creveld, trisomia 13).

Clinodactilia se traduce prin deviaţia laterală, radială sau cubitală, a falangei distale, ca urmare a hipoplaziei falangelor intermediare.

Brahimezofalangia este reprezentată de agenezia, hipoplazia sau distrofia falangelor intermediare.

Camptdactilia (contractura fixată în flexie a uneia sau mai multor degete) poate fi congenitală (trisomiile D şi E) sau dobîndită. Cel mai frecvent este afectată articulaţia interfalangiană proximală a degetului V, deformaţia fiind, de obicei, bilaterală.

Sindactilia reprezintă fuziunea parţială sau completă a degtelor, afectînd părţile moi şi/sau structurile osoase. Constatarea sindactiliei la nou-născut impune căutarea craniosinostozelor cu care se asociază frecvent. Mai poate fi întîlnită în sindromul Apert (afectînd indexul, mediusul şi inelarul), sindromul Carpenter (asociat cu polidactilie şi craniostenoză) sau în sindromul Laurence-Moon-Biedl. De asemenea, se poate asocia cu hipoplazia mîinii afectate, absenţa capătului sternal a pectoralului mare şi a mandibulei (de aceeaşi parte, în cadrul sindromului Poland).

Arahnodactilia este o alungire anormală a degetelor, dînd aspectul de „păianjen“. Se întîlneşte în sindromul Marfan şi în homocistinurie.

Brahidactilia constă în scurtarea sau absenţa unor falange sau oase metacarpiene sau metatarsiene. În pseudohipoparatiroidism s-a descris scurtarea celui de-al III-lea şi al IV-lea metacarpian.

Arcuirea prenatală a oaselor tubulare. La nivelul extremităţilor poate fi consecinţa unei poziţii vicioase a fătului în uter dar apariţia în cadrul mai multor sarcini sugestive sugerează şi alţi factori. Astfel, arcuirea apare uneori în asociere cu hipofosfatazie. La nivelul maxim al arcuirii pielea supraiacentă este „ciupită" sau încreţită. La unii copii cu hipofosfatazie, la care fenomenele osoase şi cutanate erau prezente de la naştere, semnele de hipofosfatazie erau absente, dar au apărut cîteva luni mai tîrziu. După naştere modificările dispar treptat în cazurile medii, oasele recăpătînd aspectul normal; în formele moderate pot persista pînă în jurul vîrstei de 7 ani. Deformările severe necesită intervenţii chirurgicale. La copiii născuţi din mame diabetice arcuirea poate fi expresia unei hipoplazii a femurului. Au fost observate cazuri în care deformarea a realizat succesiv, pentru membrele inferioare, atît aspectul varus cît şi valgus la acelaşi individ, ca o trăsătură a creşterii normale fără să fi fost vorba de rahitism sau de alte boli metabolice. Adesea, arcuirea oaselor lungi se asociază cu o relaxare ligamentară generalizată. *Tratamentul* vizează ameliorarea tonusului muscular prin metode fizioterapice şi procedee ortopedice minore, intervenţiile chirurgicale fiind rezervate situaţiilor extreme.

Piciorul plat. Cînd copilul începe să meargă, din cauza grosimii stratului adipos plantar, talpa atinge cu toată suprafaţa solul în momentul cînd greutatea corpului apasă pe ea. În multe cazuri, muşchii marginii interne a plantei au un tonus mai redus decît cei opuşi rezultînd o deformaţie în valg care este aşa de frecvent întîlnită încît a fost denumită „picior plat fiziologic". Includerea acestor cazuri în diagnosticul de picior plat (înainte de vîrsta de trei ani) a condus la naşterea unui veritabil „mit" al piciorului plat („piciorul plat fiziogic" se corectează spontan). Piciorul plat propriu-zis nu se produce decît după ce mersul este stabilit şi cînd se conturează arcul intern al plantei ca efect al eforturilor de echilibru şi cinetică (în a doua copilărie). Practic acest stadiu este atins la vîrsta de 4—5 ani. Copilul cu picior plat se plînge adesea de „dureri ale picioarelor" şi oboseală. Pe lîngă aspectul de picior plat-valg şi tocirea excesivă a tocului şi tălpii pantofilor pe partea mediană, examinarea mai evidenţiază o dublă maleolă internă (sub maleola internă se mai palpează o masă osoasă reprezentată de calcaneu). În majoritatea cazurilor cauza piciorului plat o constituie probabil o caracteristică congenitală a structurilor care participă la realizarea bolţii plantare. Bolile care conduc la hipotonie musculară şi relaxarea ligamentelor sînt responsabile de asemenea de apariţia piciorului plat.Copilul cu picior plat va fi examinat în repaus şi în timpul mersului, apoi la podoscop pentru analiza repartiţiei presiunilor. Luarea amprentelor plantare şi examenele radiologice completează investigaţiile.

Tratamentul are în vedere: 1) reeducarea musculară (dimineaţa şi seara timp de 10 minute se efectuează exerciţii de mers pe vîrfuri, pe călcîie şi pe marginea laterală a piciorului, fixînd degetul mare pe sol; se practică de asemenea săritul coardei, apucarea şi ridicarea unor obiecte cu degetele etc. pentru întărirea musculaturii plantei, gambierilor posteriori şi peronierilor laterali); 2) corectarea valgului calcanean printr-un „colţ" supinator posterior şi intern (se asigură supinaţia piciorului) şi anterior, printr-un „colţ" pronator anterior şi extern. Este mai puţin eficientă (sau dăunătoare) încălţămintea cu boltă sau talonetele care susţin pasiv piciorul. Tratamentul chirurgical este rareori recomandat (preconizează „construcţia" chirurgicală a unei bolţi plantare).

Piciorul strîmb congenital include o serie de deformaţii cum ar fi piciorul *varus* (sprijinit pe marginea externă), piciorul *valgus* (sprijinit pe marginea internă), piciorul *equinus* (mers sprijinit pe degete, piciorul fiind în acelaşi ax cu gamba), piciorul *talus* (mers pe călcîie, piciorul fiind flectat dorsal). De obicei se întîlnesc deformări asociate, cel mai frecvent *varus equinus*, urmat de *talus valgus*. Piciorul strîmb congenital reprezintă o malformaţie foarte des întîlnită, majoritatea statisticilor indicînd un caz la 500 — 1 000 naşteri. Etiopatogenia este incertă. Din punct de vedere genetic este considerată boală multifactorială. La naştere deformaţia poate fi *rigidă* sau *reversibilă* prin mobilizare pasivă. Se apreciază că şi aceasta din urmă se poate permanentiza datorită dezechilibrului muşchilor antagonişti care se poate accentua cu timpul. De aceea se impune aplicarea unui tratament ortopedic precoce, imediat după naştere prin menţinerea poziţiei „corectate“ cu ajutorul unor mici atele gipsate sau a unor benzi de leucoplast (mai greu suportate), urmată de reeducarea motorie prin masaj şi mijloace fizioterapice. Piciorul *talus valgus* are un prognostic mai bun, necesitînd în general 3—5 luni de tratament, în timp ce *varus equinus* între 6 — 12 luni, uneori mai mult. Piciorul strîmb congenital tratat tardiv şi incomplet devine „fixat“, necesitînd tratament chirurgical complex cu riscuri pentru forma şi funcţia piciorului.

OSTEOCONDROZE JUVENILE

Mineralizarea neregulată este un fenomen obişnuit, la copil, în procesul de transformare a cartilajului în os. În anumite locuri ale scheletului în creştere întîrzierea apariţiei centrilor de osificare ori lezarea celor deja prezenţi poate conduce la alterări în structura cartilajului. Reosificarea apare după un interval de cîteva luni, cu diferite deformaţii sechelare, denumite osteocondroze juvenile, condiţionate în bună parte de factori locali.

Etiologia şi *patogenia* sînt necunoscute deşi traumatismele — cel puţin în unele forme — par a avea un rol important. Prezenţa la un copil în perioada de creştere activă a unor dureri, tumefacţii, sensibilitate locală sau disfuncţie motorie, în asociere cu o mineralizare neuniformă sugerează o osteocondroză juvenilă.

Coxa plana (boala Legg-Calvé-Perthes) este cea mai cunoscută osteocondroză juvenilă. Schiopătarea, de obicei intermitentă, şi durerile locale de intensitate medie, adesea localizate pe marginea internă a genunchiului ipsilateral sînt principalele (şi uneori singurele) manifestări clinice ale bolii. Limitarea abducţiei şi a rotaţiei interne în articulaţia şoldului poate fi demonstrată precoce în faza activă a bolii, lipsind ulterior, în evoluţie. Un număr de cazuri e depistat întîmplător

TABELUL 49

Osteocondrozele (după J. S. Miles şi C. C. Solomons, 1976)

Centrul de osificare	Eponim	Vîrsta tipică
Capul femural	Boala Legg-Calvé-Perthes	3— 5 ani
Tuberozitatea tibiei	Boala Osgood-Schlatter	14 ani
Navicularul tarsului	Boala Köhler	6 ani
Capul metatarsianului II	Boala Freiberg	12—14 ani
Arcul vertebral	Boala Scheuermann	13—16 ani
Capitellum	Boala Panner	

(radiologic), în cursul efectuării unor urografii sau radiografii abdominale, pentru investigarea intestinului, care evidenţiază şi articulaţia şoldului. În unele cazuri simptomele clinice preced cu mai multe luni semnele radiologice [1]. În altele, dimpotrivă, semnele radiologice sînt avansate în raport cu simptomele clinice, prezente doar de cîteva zile sau săptămîni (sugerează o lungă evoluţie asimptomatică clinic). Boala apare rar sub vîrsta de 3 ani (vîrstă tipică: 3 — 5 ani). Băieţii sînt de 6 ori mai afectaţi decît fetele. Nici un tratament nu pare a influenţa durata evoluţiei şi regresia fenomenului. O fază activă de aproximativ 18 luni se caracterizează printr-o slabă scleroză a capului femural afectat şi radiotransparenţă variabilă a colului subiacent. La aproximativ 1 milimetru înăuntrul proiecţiei convexe a părţii subcondrale a centrului de osificare apare uneori o umbră radiotransparentă curbiliniară care este evidenţiată în special cînd femurul este plasat în abducţie şi rotaţie externă. Caffey crede că această linie este rezultatul compresiunii traumatice directe asupra capului femural, exercitată de către tavanul acetabular. Această necroză ischemică nu ar constitui un punct de plecare primitiv pentru boala Legg-Calvé-Perthes, ci mai degrabă există o întîrziere generalizată a maturaţiei scheletice care predispune la acţiunea injuriei iniţiale. Fracturării epifizei subcondrale şi deplasării laterale a capului femural în acetabul îi urmează treptat aplatizarea nucleului de osificare care prezintă zone neregulate de scleroză şi rarefacţie şi creşte în lăţime. Colul subiacent se lăţeşte şi el iar la nivelul fosei acetabulare apar noi modificări adaptative. Uneori apare la nivelul colului o zonă de necroză înaintea modificărilor patognomonice de la nivelul capului femural. Perioadei iniţiale de distrugere osoasă îi urmează o perioadă mută radiologic durînd aproximativ 12 luni, după care începe remineralizarea progresivă timp de încă 18 luni. Deşi nu există argumente convingătoare că imobilizarea prelungită ar influenţa rezultatul final, aceasta este recomandabilă cel puţin în perioada manifestată clinic. Ulterior se vor evita eforturile fizice impuse de sportul de performanţă. După o perioadă de latenţă de 10 — 20 ani, pot apărea la nivelul şoldului respectiv modificări osteoartritice (dacă există un grad de deformare prin coxa plana).

Osteocondroza tuberozităţii tibiale (boala Osgood-Schlatter). Apare mai frecvent între 10 şi 15 ani vîrstă [2] şi se caracterizează prin tumefacţie locală şi dureri la mobilizarea gambei. Pe radiografia de profil se observă bombarea părţilor moi supraiacente tuberculului tibial anterior, îngroşarea tendonului infrapatelar, în comparaţie cu cele opuse, şi depuneri neregulate de calciu în tendon şi tuberozitate. Tumefacţia părţilor moi şi îngroşarea tendonului sînt indispensabile pentru diagnostic.

Osteocondroza rotulei (boala Sindig-Larson). Radiologic, apar modificări distructive progresive care, alături de dureri şi sensibilitate la nivelul rotulei, sugerează diagnosticul.

Osteocondroza navicularului tarsal (boala Köhler) se recunoaşte clinic prin apariţia durerii, sensibilităţii şi tumefacţiei la nivelul feţei dorsale a piciorului de obicei la copilul între 3 şi 8 ani vîrstă (în medie, la vîrsta de 6 ani). Radiologic, apare rarefacţie osoasă şi scleroză, cu aplatizarea şi lărgirea osului. Datorită faptului că nucleul de osificare apare cam în aceeaşi perioadă, realizînd aspecte similare radiologic, diagnosticul poate fi stabilit excesiv. Dealtfel, la nivelul navicularului opus, există uneori modificări identice. Singurul argument radiologic indubitabil rămîne constatarea demineralizării progresive la nivelul unui os anterior normal mineralizat.

---

[1] Primul semn radiologic este reducerea difuză a transparenţei structurilor şoldului afectat, cu ştergerea trabeculaţiei.

[2] În medie, la vîrsta de 14 ani.

Boala Scheuermann este descrisă ca o cifoză progresivă localizată, de obicei, la nivelul coloanei dorsale. Considerată inițial o epifizită, în prezent se crede că este consecința ruperii finelor plăci cartilaginoase ale discului intervertebral. Are loc hernierea intervertebrală a nucleului pulpos (demonstrată de Schmorl). Ca urmare, se produce deformarea caracteristică a trunchiului, cu spate rotund. Nu a putut fi stabilită o cauză primitică dar pare să existe o anumită legătură cu factorii de stress. Boala apare de obicei între 10 şi 20 ani (vîrstă tipică: 13 — 16 ani) mai frecvent la băieţi. Evoluează asimptomatic, aspectul cifotic fiind sesizat de către părinţii sau prietenii bolnavului. Diagnosticul pozitiv se stabileşte de regulă radiologic datorită afectării mai multor vertebre adiacente, spre deosebire de procesele infecţioase tuberculoase sau de boala Calvé care interesează numai una sau două vertebre. Prognosticul este imprevizibil: „spatele rotund" poate să se oprească în evoluție sau să regreseze, după cum poate să conducă la o deformare invalidantă severă.

Tratamentul are drept scop prevenirea deformării prin imobilizare precoce şi repaus îndelungat, cu evitarea *stress*-ului fizic asupra coloanei vertebrale.

Pseudoosteocondroze. Boala Blount. Osificarea defectuoasă a epifizei superioare, mediale a tibiei conduce la înclinarea jumătăţii interne a platoului tibial. Sub nucleul de osificare epifizar, metafiza demineralizată dezvoltă un „cioc"orientat medial (privit frontal). Rezultă o deformare importantă a membrului respectiv. Sub vîrsta de 6 ani poate avea loc o remisiune spontană şi completă a fenomenelor. În deformaţiile mari (cu ciocuri proeminente şi epifize masiv demineralizate), în care remiterea spontană este puţin probabilă, se practică osteotomia.

Boala Calvé reprezintă „colabarea" unei singure vertebre şi apariţia unei rigidităţi locale a coloanei, sensibilitate, cifoză sau scolioză. Apare, de obicei, în regiunea dorsală inferioară sau lombară, între 2

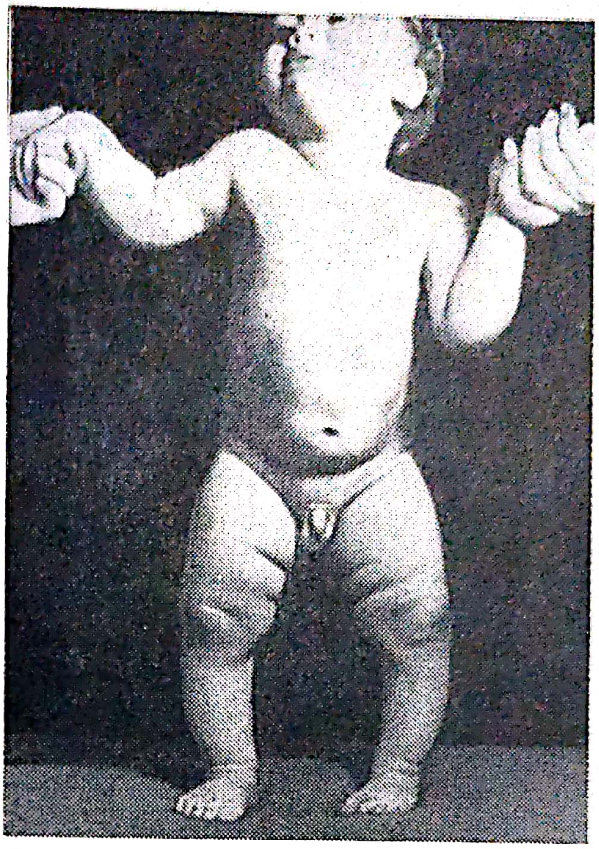
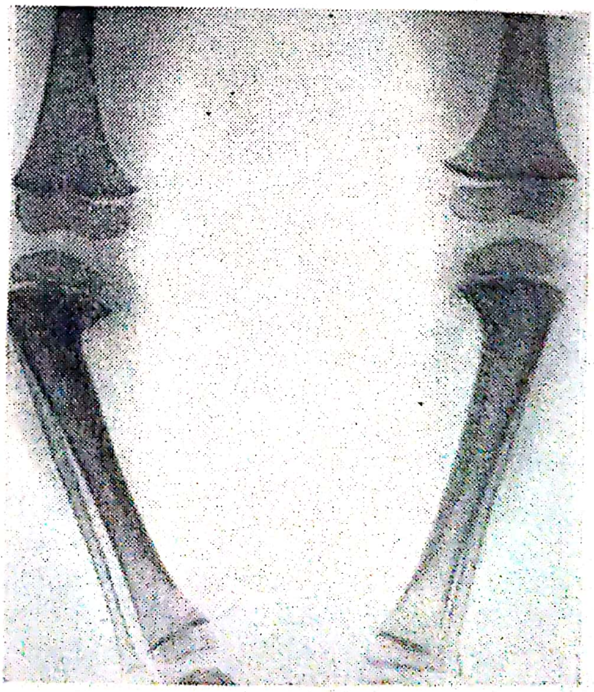


Fig. 47. Boală Blount: arcuire caracteristică a gambelor.

Fig. 48. Boală Blount (pseudo-osteocondroză deformantă a tibiei; *tibia vara*; pseudoepifizită proximală a condilului tibial intern).



și 11 ani de viață. Discurile intervertebrale sînt intacte. Trebuie căutate leziuni granulomatoase scheletice (boala Hand-Schüller-Christian și granulomul eozinofil). Prognosticul este bun, fenomenele — cu excepția dimensiunilor vertebrei care rămîn mai mici — remițîndu-se complet.

BOLI OSOASE DOBÎNDITE

Infecții. **Osteomielita acută.** Este o infecție a osului propagată hematogen. Este produsă în marea majoritate a cazurilor de stafilococul auriu patogen. Și alte tipuri de stafilococ (alb, citreus) pot fi întîlnite (streptococul, altădată preponderent în osteomielita nou-născutului este mult mai rar incriminat). Cel mai frecvent sediul infecției este la nivelul metafizei oaselor lungi, zonă bogat vascularizată ca urmare a procesului de creștere. Așa cum reiese din statistica clinicii de chirurgie infantilă și ortopedie din București, oasele lungi cel mai frecvent afectate sînt femurul și tibia (75%), în timp ce oasele scurte și celelalte oase, cu excepția coxalului (9%), sînt mult mai rar afectate.

Anatomopatologic evoluția se produce în trei etape: congestie, supurație și necroză. În cursul procesului de necroză la nivelul periostului începe o intensă osteogeneză care va conduce la formarea unei teci hiperostotice caracteristice, care ulterior permite recunoașterea retrospectivă a osului afectat de osteomielită. Osul nou format separă osul mortificat (fragmente de dimensiuni variabile), apărînd așa-numita sechestrare, factor important de cronicizare a supurației. La sugar, necrozele și sechestrele osoase nu apar, de obicei, procesul supurativ avînd un caracter mai difuz, cu tendința de a invada articulațiile vecine.

Spre deosebire de sugar la care boala are o *simptomatologie clinică* relativ săracă, la copilul mai mare debutul este de regulă brusc, cu febră mare (39°—40°C) și alterarea stării generale. Se instalează rapid un tablou clinic de stare septicemică. Durerea, localizată la extremitatea unui os lung (în regiunea metafizară) este pusă, de obicei, de bolnav sau părinți pe seama unui traumatism. În momentul examinării, poziția antalgică și impotența funcțională sînt de regulă instalate dar se constată, manevrînd cu blîndețe, păstrarea mobilității articulare. În perioada de stare a bolii, la locul dureros se produc modificări inflamatorii ale pielii iar după 4 — 6 zile de la debut se poate palpa în profunzime abcesul periostic, renitent sau fluctuent. Din acest moment, netratat, abcesul se poate deschide spontan. După evacuarea puroiului — spontan sau chirurgical — fenomenele clinice se remit, boala putîndu-se vindeca sau cronicizа. La sugar, hipertermia poate lipsi, impotența funcțională este mai greu de demonstrat (ridicat din axile sugarul nu mișcă membrul inferior afectat), iar tumefacția locală poate fi absentă. Alteori, după 2 — 3 zile de la debut se formează un abces care bombează în regiunea fesieră, pe fața internă a coapsei în apropierea genunchiului sau la nivelul umărului. Adenopatia satelită este mult mai frecvent întîlnită decît la copilul mare.

Modificările osoase *radiologice* apar tîrziu, la 14 — 16 zile de la debut, sub forma unor mici zone radiotransparente în regiunea metafizodiafizară. După 18 — 20 zile, apariția unei dedublări a conturului corticalei reflectă formarea osului nou, subperiostic, în timp ce sechestrele osoase apar mai tîrziu, fiind înconjurate de un spațiu clar. La sugar, deja după 8 — 10 zile de la debut se pot evidenția lărgirea spațiului articular, reacția periostală și decalcifierea metafizară. Cel mai frecvent (50%), la sugar, localizarea este la nivelul șoldului, fiind vorba despre o osteoartrită stafilococică. Celelalte *examene paraclinice* arată hiperleucocitoză cu neutrofilie, VSH crescută; hemoculturile pot fi pozitive în 60% din cazuri.

Complicații: artrita (de vecinătate sau la distanță). La șold și umăr unde metafiza este situată intraarticular, artrita este precoce și constant întîlnită. Luxația patologică este întîlnită în special la sugar cînd localizarea este la nivelul extremităţii superioare a şoldului. Fractura „în os patologic" se datorează lipsei de rezistenţă a osului nou-format şi alterării structurii osoase de către procesul osteomielitic. La vîrsta de sugar complicaţia locală cea mai specifică este distrugerea cartilajului de creştere, urmată de scurtarea membrului, deformări etc. Complicaţiile septice la distanţă sînt urmarea metastazelor septice pulmonare, pericardice, cerebrale (abces cerebral), meningiene (meningită purulentă).

Diagnosticul diferenţial la debut se face cu artrita din reumatismul articular acut (durerile sînt articulare, există semne de boală poststreptococică etc.) şi cu artrite supurate de altă etiologie (puncţie articulară, evoluţie). Brutalitatea instalării durerii — mai ales cînd părinţii insistă asupra cauzelor traumatice—impune diagnosticul diferenţial cu fracturile (absenţa febrei şi stării toxico-septice, radiografia). Flegmonul părţilor moi, situat într-o zonă de elecţie poate fi confundat cu cel osteomielitic (nu există durere osoasă).

Tratamentul în *osteomielita acută* are un caracter de urgenţă. Segmentele afectate sînt imobilizate într-un aparat gipsat, pelvipedios (pentru localizările femurale) sau toracobrahial (pentru cele humerale) care va cuprinde articulaţiile supra şi subiacente. Tratamentul antiinfecţios va fi precoce instituit, masiv şi de lungă durată. Deoarece la debut rareori se cunoaşte tipul stafilococului şi sensibilitatea sa la antibiotice, se vor asocia două antibiotice cu acţiune sinergică, în doze mari: 10 — 20 milioane u./zi (sau mai mult) pentru penicilina G şi 150 mg/kg/zi sau mai mult, pentru penicilinele semisintetice. În primele 8 — 10 zile antibioticele vor fi administrate i.v. în perfuzie. De obicei, la sfîrşitul acestei perioade tabloul clinic este mult ameliorat şi se poate trece la administrarea pe cale i.m. sau orală a tratamentului antibiotic care va fi continuat cel puţin două luni. Sînt folosite, de asemenea în funcţie de evoluţie, de indicaţiile antibiogramei sau de apariţia semnelor de toxicitate eritromicina, cephalotin, lincomycin, vancomycin, gentamicină şi cloramfenicol, clindamicină în doze uzuale. Dacă semnele inflamatorii locale sau generale persistă şi nu se evidenţiază clinic şi radiologic nici un abces, se va repune aparatul gipsat şi se va reîncepe tratamentul antibiotic pentru o nouă perioadă de 10 zile, pe cale intravenoasă, intramusculară sau orală, în funcţie de amploarea fenomenelor clinice şi biologice. Dacă se depistează un abces, se va evacua puroiul prin incizie urmată de trepanarea corticalei, excizia zonei necrozate, instituirea unui drenaj, închidere şi imobilizare. Tratamentul antimicrobian se continuă pe cale intravenoasă în funcţie de datele antibiogramei. Imobilizarea va fi respectată pînă la normalizarea semnelor biologice şi dispariţia tuturor modificărilor inflamatorii locale. Tratamentul antibiotic pe cale orală va fi continuat cel puţin pînă în a patra lună de la înlăturarea aparatului gipsat, fiind cea mai bună garanţie împotriva recidivelor. Tratamentul adjuvant şi simptomatic are ca obiectiv reechilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică (în formele supraacute) şi combaterea febrei, anemiei etc. Spitalizarea bolnavului este evident necesară şi, exceptînd formele subacute benigne (osteomielita acută a unui os scurt de exemplu) care nu necesită imobilizare, toate celelalte forme vor fi tratate în servicii chirurgicale.

Prognosticul este bun (90% vindecări) dar la sugar (în 30% din cazuri) sau la bolnavi neglijaţi, tardiv diagnosticaţi, pot rămîne sechele (tulburări de creştere, atrofii osoase, deformări, pseudoartroze, redori articulare etc.).

Hiperostoza corticală infantilă. Este o boală a sugarului mai mic de 6 luni, caracterizată prin îngroşarea corticalei externe a oaselor lungi şi scurte.

Etiopatogenia este necunoscută. Forma cronică a bolii poate persista ani de zile.

Boala debutează *clinic* la sugari anterior sănătoşi, cu edemaţiere subită a părţii inferioare a feţei, a toracelui sau extremităţilor, febră şi iritabilitate crescută. Mai există salivaţie, refuzul alimentaţiei şi paloare. Ţesuturile moi edemaţiate sînt profunde şi dure, fără căldură crescută şi fără modificări de culoare. VSH este accelerată şi fosfataza alcalină este crescută în ser. *Evoluţia* este variabilă. Boala poate fi limitată la mandibulă şi însoţită de semne locale de intensitate mijlocie şi remisiune clinică completă. În alte cazuri este afectată majoritatea oaselor lungi şi a ţesuturilor moi supraiacente, cu febră continuă şi hiperiritabilitate. Leziunile individuale pot evolua variabil la acelaşi bolnav, aşa încît, în timp ce unele se extind altele se vindecă. După cîteva săptămîni sau luni se produce de regulă o remisiune clinică completă. Au fost comunicate cazuri în care boala a evoluat 3 — 4 pînă la 7 ani şi altele în care decesul a survenit din cauze obscure.

Radiologic, există îngroşare a corticalei externe a tuturor oaselor. *Evoluţie :* boala este în general autolimitată.

Tratament : boala trebuie recunoscută corect deoarece unele cazuri eronat interpretate ca malignităţi au suferit intervenţii chirurgicale mutilante. În cazurile severe s-a recomandat corticoterapie prelungită încă 3 zile după dispariţia febrei.

Capitolul VIII

BOLI RESPIRATORII

INFECŢII ALE CĂILOR AERIENE SUPERIOARE

Rinofaringita acută (guturaiul comun)

Este fie o entitate clinică de-sine-stătătoare, fie parte componentă a unor boli infecto-contagioase (gripă, rujeolă etc.).

Etiologie. Factorii favorizanţi sînt: vîrsta mică, distrofia (prin scăderea rezistenţei la infecţii), rahitismul, diatezele (exsudativă, limfatică şi alergică), condiţiile rele de igienă individuală şi de mediu (uscăciunea aerului, pulberile din atmosferă, ca factori de scădere a rezistenţei mucoasei rinofaringiene) şi anotimpul (cu unele excepţii, rinofaringitele sînt boli ale anotimpurilor reci şi umede).

Factorii determinanţi. Virusurile (tabelul 50) joacă un rol preponderant. Infecţia bacteriană sau micotică este constant secundară, dar are rol particular în producerea complicaţiilor (în special otice).

TABELUL 50

Rolul unor virusuri şi micoplasme în producerea unor boli respiratorii

Grupuri	Importanţa relativă în producerea unor boli respiratorii				
	Rinofaringită	Laringită	Bronşită	Bronşiolită	Pneumonie
Mixovirusuri					
Influenza (gripa)	++	+	+	+	+
Parainfluenza	+++	++++	+++	++	++
Sinciţial respirator	+++	++	+++	++++	++++
Adenovirus	+++	+		++	+++
Picornavirusuri					
Coxsackie A	++				
Coxsackie B	++				
Reovirusuri	++		++	?	?
Micoplasme	+?		++	+	++

Semne şi simptome clinice. Boala începe cu febră (38 — 39°), precedată uneori de indispoziţie, anorexie, somn agitat. În prima zi sau în primele două zile, fenomenele morbide evoluează în *cavum*, determinînd obstrucţie nazală, cu respiraţie bucală, zgomotoasă şi dificultate la alimentaţie. A 2-a — a 3-a zi apar *semnele locale* rinofaringiene: coriză seroasă, ulterior mucopurulentă. Faringele este hiperemiat, hiperemia interesînd în special stîlpii şi mucoasa amigdaliană. În fundul gîtului se văd secreţii fluide sau mai vîscoase, care se scurg posterior, prin spatele luetei. După vîrsta de 4 luni, faringele poate avea un aspect „granulos". Un aspect particular se semnalează în infecţiile cu virus *Coxsackie* şi herpes (microvezicule). Adenopatiile laterocervicale şi occipitale sînt adesea prezente. *Simptomele digestive* sînt frecvente: anorexie, vărsături. Apariţia scaunelor modificate marchează producerea diareei infecţios-parenterale. Deshidratarea este moderată, cînd este produsă numai de polipnee sau de restrîngerea aportului alimentar; dacă se adaugă vărsături şi scaune diareice este mai accentuată. Convulsiile (febrile) pot surveni la debut dar au semnificaţie prognostică rezervată, dacă se repetă în cursul evoluţiei.

Evoluţie. În marea majoritate a cazurilor este bună. În 3 — 4 zile, pînă la o săptămînă, boala se vindecă.

Complicaţiile cele mai frecvente sînt: diareea parenterală, otita medie şi otomastoidita, sinuzita, flegmonul retrofaringian, limfadenita cervicală, laringita, traheobronşita, bronşiolita acută şi bronhopneumonia sau pneumonia.

Diagnosticul diferenţial se face cu: coriza stafilococică (nou-născuţi în maternitate), gripa (cu componentă catarală, rinofaringiană), pneumoniile acute (rinofaringita constituie faza prodromală a acestora), rinita difterică (excepţională astăzi), rujeola (în perioada prodromală), coriza luetică (excepţională), tusea convulsivă etc.

Tratamentul este simptomatic. Se folosesc antitermicele obişnuite: piramidon 0,03 g/kilocorp, supozitoare cu aminofenazonă L, băi hipotermizante. Dezobstruarea mecanică a nasului prin aspirarea cu ajutorul unei pompiţe sau cu tampoane curate de vată înmuiate în ser fiziologic călduţ, sau cu adrenalină 1/3 000 este suficientă. Adaosul de corticosteroizi sau antihistaminice la soluţia de instilat o face mai eficientă. Se pun apoi de 4 — 6 ori pe zi în fiecare nară cîte 1 — 2 picături dintr-o soluţie de efedrină 0,50%, sau fenilefrină 0,25 — 0,50%. Mai puţin recomandabile sînt soluţiile de protargol sau colargol 1%. Sulfatiazolul în soluţie, ca şi penicilina G sau alte antibiotice (chiar şi neomicina), instilate nazal, pot produce sensibilizări. Vasoconstrictoarele locale mai energice şi cu acţiune prelungită (Naphazoline) ca sol. diluate de Rinofug, Privin etc. sînt foarte eficiente la copil dar nu se folosesc la sugari (produc hiperexcitabilitate sau sedare). La sugar sînt, de asemenea, contraindicate soluţiile uleioase (Mentorin, Rinosept). În cameră se va asigura o atmosferă caldă şi umedă; se evită supraîncălzirea camerei. Aportul sporit de vitamine (în special C şi A) este util, fără să se abuzeze, dacă nu este vorba şi de carenţe concomitente. Dacă nu există tulburări digestive, se reduce numai aportul caloric în perioada febrilă şi se măreşte aportul hidric. În caz de complicaţii digestive, se procedează ca şi în diareea parenterală. La antibiotice şi chimioterapice (penicilină, neoxazol, eritromicină-propionil, Biseptol) nu se recurge decît dacă există complicaţii septice sau dacă starea anterioară (distrofie avansată) fac probabilă sau iminentă apariţia acestora. În caz de agitaţie se indică Fenobarbital comprimate de 0,015g, 1 — 2/zi, iar la spasmofilici, calciu.

Adenoidita acută, subacută şi cronică

Amigdala faringiană (Luschka) este o masă de ţesut limfatic care căptuşeşte, în mod normal, peretele posterior al regiunii superioare a faringelui (rinofaringe, *cavum*), avînd o grosime de 2 — 3 mm.

Afecţiunile amigdalei faringiene sînt, de obicei, infecţioase, avînd evoluţie acută (adenoiditele acute, adenoiditele din cursul rujeolei şi tusei convulsive), subacută, recidivantă sau cronică (hipertrofia amigdalei faringiene prin infecţie cronică sau vegetaţiile adenoide). Apariţia acestor afecţiuni este favorizată de climat (umed şi rece) şi de teren (diateză limfatică).

Adenoidita acută. Debutul este brusc, cu febră (38 — 39°), neregulată, cu oscilaţii mari şi cu un „clasic“ vîrf matinal (de tip invers). Alteori, ascensiunile termice sînt trecătoare dar ridicate, durînd cîteva ore. Starea generală este variabilă, fără ca relaţia cu curba termică să fie totdeauna directă. Sugarul este agitat şi polipneic (polipnee febrilă). *Obstrucţia nazală* este cel de-al doilea semn clinic important, antrenînd dificultatea respiratorie. Copilul ţine gura deschisă, numai respirația bucală fiind posibilă (obstrucția nazală este completă). Alteori obstrucția este intermitentă, dar respirația este zgomotoasă, în special în timpul somnului, care este agitat. Adaptarea dificilă la respirația bucală împiedică alimentația sau suptul (sugarul „lasă din gură“ sînul sau tetina pentru a putea respira). Al treilea semn este *rinoreea purulentă*. Cînd este anterioară, poate fi observată ușor. Rinoreea posterioară este vizibilă numai la examenul fundului de gît („scurgere“ albicioasă care se prelinge pe peretele posterior al faringelui). La aceste trei semne esențiale se adaugă, uneori, alte semne, care traduc fie interesarea stării generale, fie consecințele (complicațiile) regionale ale îmbolnăvirii: *otitele medii* (congestivă, exsudativă sau supurată); *rinobronșitele* (tuse persistentă, predominant nocturnă, antrenînd vărsături gleroase, raluri bronșice mari, umede, diseminate bilateral); *largingitele* (acută banală, subglotică, striduloasă etc.); *adenitele regionale* (cervicale), adenoflegmoane cervicale și abcesul retrofaringian (mai rar); *tulburările digestive* (dificultate la supt, anorexie, vărsături, diaree parenterală).

Adenoiditele subacute. Unul dintre cele mai izbitoare caractere ale adenoiditelor este repetabilitatea, caracterul trenant, subacut sau recidivant. Febra persistă 2 — 3 săptămîni, în puseuri. Alteori, ia aspect de subfebrilitate sau febră continuă, prelungită (diagnostic diferențial cu alte stări febrile prelungite ca: primoinfecția tuberculoasă, infecția urinară etc.). Febra este tenace, refractară la tratament. Caracterul invers, cu ascensiuni matinale este și mai net ca în formele acute (se acumulează secreții mucopurulente în timpul nopții). Infecția prelungită, dificultatea în alimentare, anorexia, vărsăturile și eventualele puseuri diareice, cu restricțiile de aport pe care le antrenează, pot avea consecințe serioase: curba ponderală stagnează sau scade, anunțînd distrofia. Hipoacuzia și otalgia tranzitorie apar la copiii mai mari, fiind greu de demonstrat la sugari. *Complicațiile* sînt similare formei acute, dar cu același caracter de repetabilitate sau evoluție prelungită.

Adenoidita cronică (vegetațiile adenoide) Vegetațiile adenoide se definesc ca hipertrofia cronică a amigdalei faringiene. Grosimea vegetațiilor depășește 4 — 6 mm. Hipertrofierea este favorizată de constituția limfatică și regresează spontan către pubertate. După ablația chirurgicală, vegetațiile se pot reface. Produc o *tulburare respiratorie cronică* (hipoxie cronică, manifestată prin cianoză pericronazală discretă dar permanentă). Copilul ține gura întredeschisă, în special în timpul somnului. Respirația este zgomotoasă. Frecvența infecțiilor de vecinătate este notorie. În evoluție, tulburarea cronică a respirației va duce, cu timpul, la tulburări ale dezvoltării: facies adenoidian (gură deschisă, buze răsfrînte, aspect „năucit“), torace insuficient dezvoltat (adenoidita cronică se asociază cu semne de rahitism), întîrziere în dezvoltarea pondero-staturală (contribuie și anorexia, infecțiile și diareile repetate)

Tratamentul. În formele acute sau în puseurile acute tratamentul este medical, conservator, asemănîndu-se cu cel al rinofaringitei. Antibioticele (penicilina G 50 000 u/kg. corp/zi, timp de 3 — 5 zile) sînt indicate chiar în cazurile cu stare generală bună, căci complicațiile sînt frecvente. Putînd masca o infecție otică, administrarea antibioticelor impune examenul otoscopic repetat. Dacă au apărut deja complicații, antibioterapia va fi mai energică și mai prelungită, utilizîndu-se eventual și alte antibiotice. Un rol deosebit îl are dezobstruarea nazală prin aspirare și/sau instilații cu ser fiziologic efedrinat 0,5%, de 5 — 6 ori pe zi, de preferință cu 10 minute înainte de fiecare masă. Dacă rinoreea este purulentă, folosirea unei soluții compuse din Rp./Negamicină 0,100 g, ser fiziologic efedrinat 0,5%, ad 20 ml, pare avantajoasă, deși există riscul sensibilizării.

Cînd componenta alergică, edematoasă este intensă, adăugarea în soluția de instilat a hidrocortizonului are efecte bune.

În rest, tratamentul este similar oricărei infecţii a căilor aeriene superioare (antitermice; sedative: fenobarbital infantil 0,015 g, 1 — 2 tablete/zi; revulsie toracică cu făină de muştar; vitamina C 0,200 g/zi). În formele *subacute* şi *cronice* se pune problema *adenoidectomiei.* Aceasta este indicată după vîrsta de 3 luni, în următoarele condiţii: otite medii repetate sau „stare mucoasă“ cronică (indicaţie majoră), otite medii supurate cu „atingere mastoidiană“, în condiţiile reechilibrării preoperatorii şi, ca prim timp, înainte de a se practica eventuala mastoidectomie, în scopul temporizării acesteia sau chiar a evitării sale (dacă tratamentul medicamentos şi adenoidectomia au rezultate bune); infecţii repetate de vecinătate (rinobronşite, laringite, adenite regionale, conjunctivite); insuficienţă (dificultate mecanică) respiratorie cronică, în scopul evitării unor tulburări ulterioare ale dezvoltării. Nu se va indica adenoidectomia înaintea eliminării diagnostice a altor afecţiuni cu simptomatologie similară: sinuzită, rinite vasomotorii, corpi străini în fosele nazale, malformaţii locale, mai rar, disembrioame sau tumori. Obişnuit nu se practică adenoidectomia decît după 2 săptămîni de la o stare infecţioasă acută. Adenoidectomia este *contraindicată* sau se temporizează în anumite situaţii: în sindroamele hemoragice, vîrstă prea mică (sub 3 luni), infecţie acută, anotimp rece, anotimp prea călduros (ar favoriza hemoragiile; se ţine seama de această contraindicaţie numai în cazurile fără indicaţie imediată), tuberculoză primară în evoluţie (sau numai sub protecţie cu streptomicină şi HIN), stări alergice patente (în aceste cazuri, adenoidectomia nu rezolvă obstrucţia nazală , care ţine în special de tumefierea edematoasă a mucoasei pituitare), cardiopatii congenitale rău tolerate, encefalopatii şi mongolism (există riscul morţii neaşteptate), diabet (se poate practica numai după echilibrare).

Rinite şi sinuzite

Rinita purulentă este de obicei de origine bacteriană, urmînd unor infecţii respiratorii superioare repetate, în special la copilul alergic. La nou-născut şi sugar o rinită purulentă persistentă va atrage atenţia asupra etiologiei luetice. Dintre ceilalţi germeni, mai frecvent incriminaţi, amintim: stafilococul auriu hemolitic, *H. influenzae* şi pneumococul. Difteria nazală (excepţional de rară astăzi) se caracterizează printr-o secreţie nazală cronică, cu aspect sero-sanguinolent. Corpii străini intranazali se însoţesc, de obicei, de o secreţie mucopurulentă fetidă.

Tratamentul constă în instilaţii locale de soluţii vasoconstrictoare, completate cu aspiraţii repetate. În cazul infecţiei bacteriene se va folosi terapia antimicrobiană adecvată.

Rinita atrofică este o entitate clinică incomplet cunoscută, rară la copil (apare mai frecvent la copiii cu fibroză chistică; se însoţeşte deseori de polipoză nazală). Local se caracterizează printr-o uscăciune marcată a mucoasei nazale cu apariţia unor cruste verzui, aderente şi fetide. Examinarea mucoasei nazale arată o atrofie aparentă şi o subţiere a mucoasei.

Etiologia nu a fost încă bine definită, germenii izolaţi invadînd mucoasa în mod secundar.

Tratamentul este paliativ şi constă în îndepărtarea crustelor (prin spălături nazale cu soluţii saline) şi stimularea secreţiilor mucoasei nazale. Se pot folosi enzime pancreatice sub formă de pudră (tripsină 7 500 u/8 ml). Folosirea preparatelor uleioase, la sugar, poate antrena o pneumonie lipidică sau apariţia de granuloame în plămîn. Tratamentul chirurgical constă din implantarea de material autogen, os sau cartilaj în peretele lateral sau în septul nazal.

Sinuzite. La sugar sinusurile etmoidale şi maxilare sînt cel mai frecvent inflamate. Pneumatizarea sinusurilor frontale are loc în primii 2 — 4 ani de viaţă, explicînd de ce afectarea sinusurilor frontale este rară în primii ani de viaţă. De regulă, există participare sinuzală în orice infecţie a tractului respirator superior, dar aceasta dispare după vindecarea afecţiunii respiratorii primare. Există de asemenea o serie de factori favorizanţi: obstrucţia (împiedicarea) drenajului sinuzal sau factori iritativi ai mucoasei nazale. Obstrucţia poate fi prin edem alergic, prin deformare de sept nazal, prin hipertrofie adenoidiană sau acumularea de puroi dintr-o rinită purulentă. Forma purulentă a sinuzitei presupune existenţa unui empiem în unul sau mai multe sinusuri (pansinuzită).

Simptome şi semne: febră, cefalee, durere de tip pulsatil, localizată de obicei în regiunea sinusului afectat, rinită. La examinarea endonazală se observă orificiile sinuzale obstruate, edemaţiate, uneori cu secreţii mucopurulente. Evidenţierea puroiului în meatul mijlociu presupune existenţa unei sinuzite edmoidale, frontale sau maxilare.

Diagnosticul este confirmat de examenul radiologic, prin voalarea sinusului (sau sinusurilor) afectate.

Sinuzita acută beneficiază de un *tratament* medical conservator, care uneori trebuie completat cu o serie de manevre chirurgicale. Se recomandă administrarea de antibiotice (eritromicină, lincomicină sau ampicilină) cel puţin 7 — 10 zile. O altă măsură deosebit de importantă o constituie asigurarea unui drenaj satisfăcător al sinusurilor. Astfel, se va folosi o medicaţie vasoconstrictoare sub formă de instilaţii nazale sau aerosoli (cu efedrină 0,25%, Rinofug etc.). Folosirea *spray*-urilor cu antibiotice sau instilaţiilor nazale cu antibiotice nu se recomandă (antibioticul instilat are concentraţie ineficace; contactul cu germenele este de scurtă durată: frecvent se pot dezvolta fenomene alergice). Aplicaţiile locale de cocaină 1% sînt foarte eficace pentru combaterea durerii. Cînd nu se obţine ameliorare clinică prin tratament medicamentos se va indica puncţia sinuzală, pentru drenajul puroiului, spălături cu soluţii saline şi instilaţii cu antibiotice: penicilină 2 milioane u., streptomicină 500 mg, la copilul mare. În cazul în care infecţia implică osul perisinuzal este necesară cura radicală sinuzală, cu deschiderea sinusului şi chiuretarea osului adiacent.

Sinuzita cronică se instalează după o sinuzită acută netratată (sau tratată incorect) şi este favorizată de o adenoidită acută hipertrofică, o deviaţie de sept sau o infecţie dentară, ca şi de unele tulburări generale (în special alergice).

Semnele şi simptomele clinice sînt variabile. Copilul prezintă o stare de agitaţie, scăderea puterii de concentrare a atenţiei, anorexie şi tulburări de nutriţie. Rinita este frecventă, iar cînd este seroasă pune problema unei sinuzite alergice. Durerea sinuzală (la palpare sau puncţie) este un semn important. Frecvent, pe fondul unei sinuzite cronice apar episoade acute.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Se vor efectua culturi din secreţia nazală pentru instituirea unei terapii antimicrobiene corecte. Cura radicală a *antrum*-ului maxilar (procedeul Caldwell-Luc) este eficace pentru evacuarea puroiului şi chiuretarea mucoasei. Se vor corecta defectele intranazale şi deviaţia de sept; se recomandă îndepărtarea polipilor nazali şi eventual, extracţii dentare. În general este bine să se insiste cu tratamentul medicamentos şi, ori de cîte ori este posibil, să nu se recurgă la intervenţia chirurgicală care va fi indicată numai în cazurile de sinuzită cronică purulentă care nu a răspuns la tratamentul medicamentos.

Angina

(faringita acută; faringoamigdalita acută)

Boala este rară sub vîrsta de 1 an, incidenţa ei crescînd către vîrsta de 4 — 7 ani.

Etiologie. Faringita acută este, în general, de origine virotică; formele bacteriene sînt determinate de streptococul beta-hemolitic şi, excepţional de rar astăzi, de bacilul difteric.

Semne clinice. Debutul insidios este marcat de febră, anorexie, disfagie şi tuse iritativă. Faringele este hiperemiat, uneori putîndu-se observa şi mici ulceraţii la nivelul pilierilor şi pe faţa posterioară a faringelui. Leucocitoza apare precoce, în primele 24 de ore, dar nu persistă mai mult de 5 zile.

Diagnosticul diferenţial. Faringita virală este, de cele mai multe ori, greu de diferenţiat de cea bacteriană. Cîteva elemente clinice şi de laborator sînt utile pentru diferenţierea etiologică (Tabelul 51).

TABELUL 51

Diagnosticul diferenţial al amigdalitelor pultacee şi faringitelor acute

(după H. K. Silver, Ch. Kempe şi H. B. Bruyn, parţial)

Etiologie	Febră	Exsudat	Adenopatii	Număr de leucocite	Splenomegalie
Streptococ beta-hemolitic	mare	prezent, neaderent	cervicale	15 000 şi peste	Nu
Pneumococ	mare	prezent, neaderent	cervicale	20 000 şi peste	Nu
Adenovirusuri	moderată	prezent, neaderent	minime	10 000 şi sub	Nu
Mononucleoza infecţioasă	moderată	prezent, aderent	generalizate	limfocite şi monocite atipice (50—90%); leucocitoză variabilă	frecvent, prezentă
Corynebacterium difteriae	moderată	prezent, extins şi aderent	cervicale	15 000 şi peste	Nu

Complicaţii. După perioada de vindecare a infecţiei acute, se impune controlul clinic şi biologic al copilului, pentru a depista la timp semnele şi simptomele unei glomerulonefrite sau unui reumatism articular acut, poststreptococic; perioada de latenţă în apariţia acestor boli este de 2 — 3 săptămîni.

Forme clinice. Faringita (amigdalita) streptococică apare după vîrsta de 2 ani şi debutează clinic cu cefalee, vărsături şi disfagie; curînd apare febra, iar faringele este intens hiperemiat, la inspecţie. Hiperemia faringiană cuprinde şi palatul moale (pe care îl delimitează net), este de culoare roşu-aprins, uneori cu depozite pultacee. După infecţia streptococică poate urma ca răspuns imuno-alergic scarlatina, glomerulonefrita sau reumatismul articular acut, ultimele două boli fiind considerate boli poststreptococice majore.

Tratament. Faringitele virale beneficiază doar de tratament simptomatic. Etiologia streptococică, odată demonstrată sau numai suspectată impune terapie penicilinică, de preferinţă administrată parenteral, i.m., în doză de 50 000 — 60 000 u/kg. corp/zi, la 6 ore interval; penicilina orală (fenoxipenicilina, Penicilină V, Fenoxypen) va fi administrată în doză de 20 000 — 80 000 u/kg. corp/zi, în 4 prize, cu o jumătate pînă la o oră înaintea mesei următoare. Durata tratamentului va fi de 10 zile.

Amigdalita cronică hipertrofică

Afecţiunea preocupă în egală măsură medicul şi părinţii, în special în ceea ce priveşte oportunitatea amigdalectomiei. Amigdalectomia are indicaţii locale (în funcţie de aspectul macroscopic al amigdalelor), în cazul antrenării unor modificări ale ţesutului periamigdalian şi în diverse tulburări sistemice. Indicaţia majoră este amigdalita recurentă (cinci sau mai multe episoade acute într-un interval de 2 ani), mai ales dacă aspectul macroscopic este cel al unor amigdale intens hipertrofice, criptice (frecvent infecţia rămîne localizată în aceste cripte). În cazul interesării ţesutului periamigdalian, amigdalectomia este indicată; de asemenea, un proces otic cronic şi o adenopatie cervicală, în care amigdalele sînt considerate focarul infecţios primar, necesită intervenţia chirurgicală. Tulburările sistemice, prin ele însele, nu constituie indicaţie de amigdalectomie. Totuşi după un puseu de reumatism articular acut, glomerulonefrită acută sau în astmul bronşic, amigdalectomia poate fi eficace pentru a îndepărta focarul infecţios sau spina iritativă. Vîrsta la care se practică intervenţia chirurgicală este după 2 — 3 ani şi *nu la mai puţin de 2 — 3 săptămîni de la episodul infecţios acut* sau la 3 luni după glomerulonefrită sau după puseul acut de reumatism.

Otita medie acută

Este consecinţa (complicaţia) unei infecţii acute, obişnuit virale, a căilor respiratorii superioare. Frecvenţa este mai mare la vîrstele mici, în anotimpurile reci, la distrofici şi diatezici. Agentul patogen microbian invadează urechea medie pe cale tubară (cel mai frecvent), hematogenă (la nou-născuţi sau în stări grave de distrofie), limfatică (îndoielnic) sau externă (din conductul auditiv) (tabelul 52).

Clinic, după un prim stadiu cataral, aparent sau inaparent, în care examenul otic este negativ, apar semnele şi simptomele generale şi locale proprii otitei. Se descriu 2 forme clinice de boală: forma catarală (congestivă, seroasă) şi forma supurată.

TABELUL 52

Agenţii microbieni mai frecvent incriminaţi într-un proces otic infecţios

Microorganismul	Forma clinică de otită		
	Otită medie acută supurată	Otită medie recurentă	Otită medie cronică
D. pneumoniae	50%	relativ rar	—
Streptococ grup A	5%	relativ rar	—
Stafilococ auriu	5%	frecvent	—
H. influenzae	25%	frecvent	—
Pseudomonas	—	—	frecvent
Esch. coli	—	—	frecvent
Proteus	—	—	frecvent

Otita medie catarală (congestivă, seroasă) se manifestă încă din perioada infecţiei virotice a rinofaringelui, cele mai multe dintre simptome sau semne suprapunîndu-se şi confundîndu-se cu cele ale bolii primitive (febră, modificarea stării generale etc.). Sensibilitatea otică este greu de pus în evidenţă la sugari, fiind sugerată de agitaţie (sugarul îşi freacă capul de pernă), somn agitat, ţipăt în cursul suptului. Semnul Vacher (compresiunea dureroasă pe tragus) are numai valoare orientativă. La examenul otoscopic se vede un timpan congestionat, iar la paracenteză apare sînge sau puţină serozitate. De obicei, boala urmează cursul infecţiei virotice rinofaringiene şi se vindecă odată cu ea. Alteori, poate evolua către supuraţia urechii medii.

Otita medie supurată acută se manifestă diferit în funcţie de starea generală şi de nutriţie, precum şi de reactivitatea sugarului. Se descrie o formă manifestă şi o formă latentă.

Otita medie supurată manifestă apare la sugarii eutrofici sau cu deficit ponderal mic, la care reactivitatea este bună. Nu se însoţeşte, în mod obişnuit, de fenomene toxice generale, severe, şi evoluează mai rar către antrită. Simptomele şi semnele clinice sînt zgomotoase: febră mare (oscilantă), durere auriculară evidenţiată prin semnele enumerate deja, uneori convulsii. Anorexia, vărsăturile şi diareea sînt frecvente şi condiţionează staţionarea sau scăderea în greutate. Hemograma arată leucocitoză cu inversarea raportului limfocite/polinucleare şi chiar polinucleoză neutrofilă accentuată. Examenul otoscopic decelează modificări nete, dar variabile, ale timpanului: hiperemiat, infiltrat, bombat sau galben-cenuşiu, flasc. La paracenteză apare puroi. Uneori, perforarea timpanului se produce spontan, mezotimpanal, fiind urmată de scăderea febrei. Drenajul este, în aceste cazuri, insuficient şi trebuie completat cu paracenteză instrumentală, efectuată la locul de elecţie.

Otita medie supurată latentă este caracteristică pentru sugarul distrofic şi areactiv. Este, de obicei, bilaterală şi evoluează mai frecvent către antrită şi fenomene toxice generale. Existenţa otitei medii latente este sugerată de următoarele semne: febră prelungită, neregulată, capricioasă, diaree trenantă, rebelă la tratament, recădere diareică în cursul unei diarei corect tratate (dietetic şi medicamentos), staţionare sau scădere în greutate (la raţii corespunzătoare, calitativ şi cantitativ) la un sugar distrofic cu reactivitate scăzută. Nici examenul otoscopic nu este totdeauna concludent. Uneori se constată numai modificări discrete ale timpanului: cenuşiu, mat, îngroşat, prost vascularizat. Paracentezarea unui astfel de timpan aduce de cele mai multe ori puroi. Este posibil ca la efectuarea paracentezei să nu se obţină imediat puroi, dar a doua zi urechea să înceapă să dreneze.

Evoluţie şi prognostic. În ciuda existenţei unui arsenal terapeutic antiinfecţios complex, evoluţia unei otite trebuie privită cu rezerve, prognosticul nefiind rapid favorabil în toate cazurile. *Otitele catarale* se pot vindeca înainte de a se ajunge în stadiul de supuraţie. De multe ori însă evoluţia se face spre supuraţie, urmată de perforarea spontană sau chirurgicală a timpanului. Specialiştii vorbesc şi de otite medii a căror evoluţie a fost mascată de tratamentul cu antibiotice. În aceste cazuri, aspectul timpanului este înşelător, nereuşind să traducă cu fidelitate starea de fapt din casa timpanului. Otitele manifeste evoluează favorabil dacă sînt bine drenate. Otitele latente conduc frecvent la tulburări digestive grave, pînă la toxicoză sau antrenează tulburări grave ale stării de nutriţie (prin aport alimentar insuficient, dietă hidrică şi restricţii alimentare repetate, ca urmare a diareelor recidivante şi infecţiei cronice). Riscul producerii antritei, cu toate consecinţele ei grave este permanent.

Tratament. Tratamentul local constă din paracentezarea atît a timpanelor neperforate, cît şi a celor perforate spontan dar care nu asigură o drenare suficientă. După paracenteză, se lasă în conduct meşe sterile uscate, care se schimbă de către specialist o dată sau de 2 ori pe zi, sau se fac spălături auriculare de 3 — 4 ori pe zi cu apă oxigenată, soluţie boricată sau altă soluţie slab antiseptică (Rivanol 0,5 — $1^{0}/_{00}$). În formele congestive sau catarale, în care nu se practică paracenteza se fac instilaţii auriculare calde cu glicerină boricată 4% şi se aplică căldură pe pavilionul urechii. Dezobstruarea şi dezinfecţia nasului (protargol 1% cîte 1 — 2 picături în fiecare nară), de 4 — 5 ori pe zi este utilă. *Tratamentul medical*, antiinfecţios foloseşte antibioticele (uneori în asociere; alegerea se face iniţial în funcţie de gravitate şi de starea sugarului şi se corectează eventual, ulterior, în funcţie de antibiogramă). Se folosesc: penicilina G (în doză de 100 000 — 200 000 u./kg. corp/zi), în asociere (în formele severe) cu un alt antibiotic (cu spectru larg şi administrare intramusculară; de exemplu, Kanamicină 15 — 20 mg/kg. corp/zi sau Gentamicină 5 mg/kg. corp/zi). Ampicilina 100 mg/kg. corp/zi (eventual în asociere cu Cloxacilină) este eficace (infecţii cu H. influenzae).

Tratamentul cu antibiotice se aplică timp de 5 — 7 — 10 zile, în funcţie de evoluţie şi de preparat. Este bine ca tratamentul cu antibiotice să fie concomitent sau să urmeze imediat după tratamentul local. Astfel, există posibilitatea ca antibioticele să modifice înşelător evoluţia locală.

Tratamentul dietetic constă în reducerea cantitativă şi calitativă a aportului (cantitatea de lichide va fi însă sporită), pentru a menaja toleranţa digestivă. Această măsură nu va fi excesivă şi se va aplica numai pe o scurtă perioadă de timp. De îndată ce febra începe să scadă şi starea generală se ameliorează, se poate reveni la raţia optimă. Prelungirea restricţiei este legată de riscul distrofierii. În caz de tulburări diareice, se va face şi tratamentul acestora.

Mastoidita (antrita)

Este cea mai gravă complicaţie a infecţiilor acute ale căilor respiratorii superioare ale sugarului. Există 2 forme: manifestă şi latentă.

Mastoidita acută, manifestă este concomitentă clinic sau urmează la scurt timp după apariţia puroiului în casa timpanului. Se consideră că este necesar un interval de 8—10 zile de la debutul inflamaţiei auriculare pînă la apariţia leziunii antrale. Infectarea antrului este trădată de următoarele semne şi simptome generale: reapariţia (sau creşterea) febrei la cîteva zile de la efectuarea paracentezei, deşi drenajul urechii medii pare bun şi nu a apărut un focar infecţios (la cealaltă ureche sau la distanţă); reapariţia, trenarea sau agravarea tulburărilor digestive (vărsături, diaree), care se dovedesc rebele la tratament; stagnarea sau scăderea curbei ponderale, deşi aportul alimentar a devenit suficient.

Manifestările *locale* sînt discrete şi greu de pus în evidenţă la sugar (durere la presiunea mastoidei, ştergerea şanţului retroauricular prin edem profund, subperiostic). Tumefacţia regiunii mastoidiene, modificările locale ale tegumentelor şi, în special, exteriorizarea supuraţiei prin efracţia periostului şi a tegumentelor sînt eventualităţi rare, de cînd otita medie este tratată cu antibiotice.

Examenul radiologic al mastoidelor este un auxiliar preţios, indicînd voalarea unilaterală sau bilaterală a celulei antrale.

Hemograma arată hiperleucocitoză cu polinucleoză neutrofilă.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Mastoidita acută se tratează similar cu otita medie supurată acută, cu menţiunea că terapia antibiotică trebuie să fie mai masivă (ca doze, spectru şi durată). Dacă evoluţia clinică generală şi locală este bună, se temporizează intervenţia chirurgicală sau se renunţă complet la ea, indicîndu-se, eventual, numai adenoidectomie (în scopul suprimării unei surse permanente de infectare a urechii medii). Antrotomia se indică atunci cînd: febra nu scade după 4—5 zile de tratament intensiv (sau creşte), curba ponderală scade şi starea generală se modifică nefavorabil. Intervenţia nu este traumatizantă prin ea însăşi. Preoperator, sugarul va fi însă bine echilibrat hidroelectrolitic şi acidobazic. Evoluţia postoperatorie este bună, de obicei, dar vindecarea plăgii se produce lent.

Complicaţiile postoperatorii pot fi precoce sau tardive. Sindromul paloare-hipertermie este cea mai gravă complicaţie precoce. Survine după 6—12 ore de la intervenţie şi se manifestă cu hipertermie (40—41°), paloare impresionantă, stare de colaps (puls imperceptibil, răcirea extremităţilor) şi moarte rapidă. Intervenţia terapeutică trebuie să fie urgentă şi energică: puncţie lombară (efect decompresiv), măsuri hipotermizante (hidroterapie, clorpromazină, antitermice uzuale), perfuzie cu soluţie glucozată şi clorurosodică şi/sau plasmă, hemisuccinat de hidrocortizon şi noradrenalină în perfuzie (v. Şocul). De la practicarea intervenţiilor chirurgicale cu metode moderne de anestezie şi cu rehidratare corectă în perfuzii i.v. în servicii de „Terapie intensivă“, acest sindrom a devenit excepţional de rar. Complicaţiile tardive apar după 3—10 zile de la intervenţie, constînd din alterarea bruscă a stării generale, vărsături, diaree, deshidratare acută şi sindrom neurotoxic. Evoluţia în aceste cazuri este, de cele mai multe ori, letală. Intervenţia chirurgicală nu aduce totdeauna vindecarea unei supuraţii vechi auriculare, recidivele fiind destul de des întîlnite.

Mastoidita latentă este o formă de evoluţie specifică sugarului. Apare mai frecvent la distrofici, prematuri, rahitici, sugari cu reactivitate scăzută şi se caracterizează prin discordanţa dintre manifestările generale, grave şi cele locale, otomastoidiene, discrete. Un rol deosebit îl joacă infecţia intraspitalicească. Gravitatea este invers proporţională cu vîrsta. Este vorba de sugari care anterior au avut repetate rinofaringite sau adenoidite (sau la care aceste infecţii au trecut neobservate) şi care încep să prezinte oscilaţii şi apoi scăderi lente ale curbei ponderale. Apar ulterior, sau de la început, tulburări diareice trenante sau recidivante, rebele la tratament. Dietele hidrice sau restricţiile alimentare frecvente agravează şi mai mult starea de distrofie deja existentă. Febra lipseşte sau se semnalează mici pusee febrile, neregulate. Examenul otorinolaringologic este negativ sau descrie timpane „mate“, cu luciul şters. Mai devreme sau mai tîrziu, acest debut puţin zgomotos, necaracteristic conduce la instalarea unui sindrom neurotoxic grav, cu vărsături incoercibile, scaune mucogrunjoase sau lichide în număr mare, deshidratare acută cu prăbuşirea curbei ponderale, facies „intoxicat“, palid-cianotic, pămîntiu, încercănat, cu privire fixă şi ochi înfundaţi în orbite. Plica cutanată este persistentă, ca într-o toxicoză anhidremică sau, mai frecvent, dă senzaţia de sclerem, caracteristică deshidratărilor predominant celulare din cursul infecţiilor parenterale. Neurologic, sugarul devine imobil, este în stare de torpoare, somnolenţă profundă sau comă. Alteori, este agitat sau face convulsii. Febra, moderată sau absentă la debut, urcă la 40° sau mai mult. Diagnosticul este, de obicei, de toxicoză sau „sindrom neurotoxic“. Spre originea mastoidiană ne îndreaptă atenţia trecutul patologic al sugarului: rinofaringite sau adenoidite repetate, tratate incomplet cu antibiotice, otite medii recidivante, insuficient drenate şi a căror evoluţie a fost modificată sau mascată de terapia antibiotică, sindroame febrile repetate, prelungite, starea de distrofie, existenţa unor tulburări digestive cu caracter trenant, recidivant, rezistente la tratament. La paracenteza timpanului, senzaţia este particulară, de timpan îngroşat sau infiltrat. După paracenteză „vine“, uneori, o picătură de puroi sau paracenteza este negativă (urechea poate să dreneze a doua zi).

Radiografia mastoidelor arată „voalarea“ mai mult sau mai puţin omogenă a celulei antrale, uni- sau bilateral.

Complicaţiile cele mai de temut sînt meningita otogenă şi tromboflebita sinusurilor venoase. Mai rar, apar colecţii purulente intracraniene sau infecţii septice la distanţă.

Tratamentul se conduce astfel: dacă diagnosticul a putut fi stabilit înainte de instalarea sindromului neurotoxic şi evoluţia nu este influenţată favorabil de tratamentul medical, se face antrotomia bilaterală (chiar dacă afecţiunea pare unilaterală), chiuretîndu-se larg celula antrală şi celulele vecine. Intervenţia va fi precedată de o bună echilibrare hidroelectrolitică. Pre- şi postoperator sugarul este supus unei terapii medicale complexe, în care antibioticele ocupă primul loc. Se asociază 2 sau 3 antibiotice, se folosesc antibiotice cu spectru larg, pe cale intramusculară, intravenoasă sau în perfuzie venoasă continuă. Alegerea antibioticelor ţine seama de sensibilitatea germenilor izolaţi şi testaţi sau se asociază două antibiotice care să cuprindă în spectrul de acţiune atît flora gram-negativă, cît şi pe cea gram- pozitivă. Dozele vor fi mari, iar durata tratamentului de 7—10 zile (uneori 14 zile sau mai mult). În administrările de lungă durată se iau precauțiile de rigoare (antifungice, vitamine din grupul B etc.). Dacă copilul a fost prezentat la medic în stare neurotoxică, se face mai întîi reechilibrarea. Cum în toate cazurile este vorba de sugari distrofici, subnutriți, adaosul de hidrolizate de proteină, soluție de aminoacizi sau, în lipsă, de plasmă este obligatoriu. După reechilibrare se pune problema antrotomiei.

Laringita acută

Orice îmbolnăvire a laringelui poate evolua la sugar cu o gravitate particulară. Calibrul redus al laringelui, frecvența infecțiilor respiratorii (în special virotice) susceptibile de a afecta laringele și componenta spastică a majorității formelor îi conferă acest caracter.

Crupul laringian este un sindrom complex, caracterizat prin tuse lătrătoare, disfonie, dispnee inspiratorie, stridor, insuficiență respiratorie în grade variabile, toate în legătură cu inflamația, spasmul și/sau obstrucția laringiană de altă cauză (tabelul 53). Există 3 entități clinice: crupul subglotic (laringita inflamatorie subglotică, crupul gripal); epiglotita (crupul supraglotic, crupul bacterian, supraglotita) și crupul spasmodic (crupul alergic).

Crupul subglotic, *laringita inflamatorie subglotică sau crupul gripal* poate să apară în viroze (în special gripă și rujeolă) la copii de 8 luni pînă la 3 ani. Este mai frecvent la băieți și la sugarii exsudativi, paratrofici, aparent bine nutriți. Dispneea este progresivă. Apariția bolii este precedată de un stadiu cataral rinofaringian, aparent benign, manifestat prin febră 38,5—39°, rinoree, răgușeală

TABELUL 533

Diagnosticul diferențial al crupului laringian

(după H. K. Silver, C. H. Kempe, H. B. Bruyn, modificat)

	Viral	H. influenzae	Difteric	Corp străin	Tetanic (laringospasm)
Debut	Progresiv	Brusc	Progresiv, dar obstrucția apare brusc	Brusc	Brusc (de obicei)
Disfagie	(—)	(+++)	(±)	(+) la (+++)	(—)
Voce răgușită	(+) la (+++)	(++) la (++)	(±)	(+) la (++)	(±)
Aspectul rinofaringelui	Hiperemie; edem moderat	Epiglotă de culoare roșu-aprins, edemațiată.	Cu membrane	Se poate observa coprul străin.	Normal
Febră	Variabilă	Febră mare	Moderată/mare	Temperatură normală	Temperatură normală
Simptome generale	Discrete	Marcate	Marcate	(—)	(—)
Număr de leucocite	Normal/scăzut	18 000/mmc	Moderat crescut	Normal	Normal
Antibiotic specific	(—)	Ampicilină	Antitoxină și Eritromicină	Antibiotice administrate profilactic	—
Alte tratamente	Inhalații, traheostomie de necesitate; oxigenoterapia contraindicată			Îndepărtarea corpilor străini	Calciu Sedare

şi tuse lătrătoare. În perioada de stare, dispneea insipiratorie este intensă. Clinic, dispneea laringiană se caracterizează prin: încetinirea ritmului respirator în inspiraţie (dispneea inspiratorie), tiraj suprasternal, cornaj, modificări ale vocii (răguşeală) şi ale tusei (lătrătoare). Cianoza este mai mult sau mai puţin intensă (în funcţie de gradul hipoxiei). Sînt prezente semne de hipercapnie acută. Stertorul laringian perceput de la distanţă, anxietatea, transpiraţiile reci, turgescenţa jugularelor, hipersonoritatea pulmonară accentuată (percutoriu), perceperea redusă a ralurilor şi chiar a murmurului vezicular la ascultaţie (ventilare pulmonară redusă) completează tabloul. La examenul laringoscopic (etiologie virotică), mucoasa apare intens hiperemiată: regiunea subglotică este ocupată de o proeminenţă inelară, edematoasă, congestivă.

Diagnostic pozitiv: debut insidios şi evoluţie gradată, disfonie (răguşeală), simptome generale, discrete pînă la medii, leucocitoză sub 15 000/mmc.

Epiglotita (crupul bacterian, crupul supraglotic, supraglotita) survine mai frecvent la vîrsta de 3—7 ani, fiind mai rară la sugar. Este produsă de *H. influenzae* tip B, streptococ beta-hemolitic, pneumococ, stafilococ auriu şi — excepţional — de bacilul difteric.

Diagnostic pozitiv: stridor; retracţie suprasternală şi intercostală în inspiraţie; spaimă, anxietate; dozarea gazelor sanguine sugestivă pentru hipoxie; cianoză, dispnee dramatică, febră; hiperleucocitoză.

Laringita striduloasă (crupul spasmodic, crupul alergic sau pseudocrupul) apare mai frecvent la vîrsta de 3—7 ani, brusc, fără prodroame, în primele ore ale nopţii, cu senzaţie de sufocare şi anxietate, dispnee accentuată, tuse lătrătoare. După 15 minute, pînă la 1—2 ore, accesul cedează fie ca urmare a terapiei administrate, fie spontan. Este o formă mixtă de laringită, spastică (ca mod de producere) şi inflamatorie (ca mod de declanşare). Se întîlneşte rar şi la sugar.

Tratamentul laringitelor este diferit, în funcţie de forma clinică şi de gravitate. Formele uşoare de laringită inflamatoare beneficiază de următoarele metode terapeutice: *antibiotice* (penicilină, în doze medii sau ampicilină); *inhalaţii calde* cu apă sau ceai de tei, comprese calde în jurul gîtului; *aerosoli* cu vasoconstrictoare locale (aludrin, novodrin sau efedrină). Se adaugă sedative (fenobarbital în doze mici; se va evita abuzul), fenotiazină 1—2 mg/kg.corp/zi, sau alte antihistaminice, şi antipiretice uzuale. Se poate formula: Rp./bromură de calciu 0,50 g, fenobarbital 0,06 g, zaharină 1/2 tabletă, apă ad. 60 g, cîte 6 linguriţe pe zi pentru un copil de 1 an, sau Rp./bromură de calciu 0,50 g., romergan 0,01—0,02 g, efedrină 0,03 g; se divide în 4 pachete şi se administrează cîte un pachet la 6 ore. Dacă dispneea este intensă şi nu diminuă la tratamentele prescrise anterior se adaugă *deltacortizon* (prednison) 2—3 mg/kg/corp/zi, timp de 1—2 zile, după care se continuă încă 2 zile cu 1 mg/kg.corp/zi, întrerupîndu-se apoi administrarea. Oxigenoterapia nu este eficientă pînă la repermeabilizarea căii respiratorii. În crupul difteric, seroterapia specifică este obligatorie. În formele grave, decompensate de laringită, în care fenomenele de hipercarbie sînt severe, respiraţia a devenit superficială, faţa cenuşie sau cianozată, pulsul de nenumărat, se administrează de la început, lent, hemisuccinat de hidrocortizon 4—8 mg/kg.corp/doză sau hemisuccinat de metil prednisolon 2—4 mg/kg.corp/zi; se aşază copilul în poziţie semişezîndă, cu capul uşor răsturnat pe spate şi se aplică masca de oxigen; concomitent, se aplică comprese umede, calde, la gît (atenţie la arsuri!). Dacă nu se obţine ameliorarea, se indică *intubaţia* sau *traheostomia de urgenţă*. Intubaţia traheală este indicată fie atunci cînd se prevede că o ventilare normală se poate restabili în 24—48 de ore, fie ca prim timp (de extremă urgenţă), preliminar traheostomiei. După 48 de ore, lăsarea canulei pe loc comportă riscuri de alterare a mucoasei traheale. Traheostomia realizează scurtcircuitarea unui laringe obturat. Intubația prealabilă permite efectuarea traheostomiei fără grabă, în cele mai bune condiții de securitate.

Laringita striduloasă se poate rezolva printr-o terapie foarte simplă: sedative (fenobarbital în doze moderate), comprese calde în jurul gîtului, aer curat și atmosferă umedă (eventual, inhalații calde). La unele din mijloacele terapeutice menționate mai înainte se face apel în cazuri excepționale.

OBSTRUCȚIILE BRONȘICE LOCALIZATE

Obstrucția bronșică prin corp străin poate debuta brusc printr-un acces de tuse, urmat de sufocație și cianoză. În unele cazuri trece însă neobservată la debut.

Clinic, semnele generale sînt, de obicei, moderate: paloare, mici ascensiuni febrile sau febră la debut (scade curînd după aceea). Tusea este chinuitoare, penibilă, uscată, uneori dureroasă (după debut diminuă însă, sau poate dispărea). Dispneea este variabilă, de la abia perceptibilă pînă la forme dramatice. La inspecție se poate constata: retracția unui hemitorace, expansiune respiratorie diminuată, aspirarea spațiilor intercostale, în inspirație. La palpare poate reține atenția diferența de ampliație; la percuție, submatitate mai mult sau mai puțin discretă, iar la auscultație, uneori raluri umede, mai rar suflu tubar sau amforic. Este de reținut că nici un semn clinic, dintre cele amintite, nu este prezent în mod obligatoriu. Mobilizarea corpului străin produce o agravare a simptomelor, iar fixarea sa la bifurcația traheei determină moartea fulgerătoare, în plină criză de asfixie acută.

Radiologic, imaginea (atunci cînd apare) are următoarele caractere: opacitate densă, difuză, cu limita mediastinală verticală, vîrful și sinusul costodiafragmatic mai puțin opace, atunci cînd este implicat un hemitorace în întregime; deplasarea statică a mediastinului spre opacitate; mișcarea pendulară a mediastinului spre opacitate, la fiecare inspirație (semnul Holzknecht-Jacobson); modificarea aspectului radiologic la intervale scurte (pînă la dispariția imaginii radiologice)[1]. *Bronhoscopia* stabilește diagnosticul de certitudine.

Tratamentul constă în extragerea corpului străin pe bronhoscop.

Complicațiile gangliobronșice ale tuberculozei primare au devenit cunoscute în special prin practicarea corectă a bronhoscopiei la orice vîrstă. *Fistula gangliobronșică* (*endobronșică*) este relativ frecventă. În unele cazuri evoluția poate fi dramatică (cianoză, dispnee intensă, criză de sufocație), fistulizarea ganglionului laterotraheal drept putînd antrena moartea în plin tratament antituberculos corect. Adenita laterotraheală se poate constitui în cîteva luni de la debutul primoinfecției, oricare ar fi sediul leziunii inițiale, deoarece cele mai multe limfatice ale teritoriilor bronșice drenează în ganglionii laterotraheali.

Radiologic, adenita tuberculoasă se prezintă inițial ca o opacitate laterotraheală rotundă. Deschiderea în căile aeriene se poate face fie în jos, în bronhia lobară dreaptă și atunci nu apar fenomene dramatice, fie lateral, în trahee și atunci există riscuri serioase de asfixie și moarte. Cînd fistulizarea se produce brutal, tusea devine chintoasă, copilul se cianozează și poate muri în cîteva minute prin obstrucția unor bronhii mari.

Terapeutic, în afară de tratamentul infecției tuberculoase propriu-zise cu HIN, streptomicină și, eventual, etionamidă sau alte tuberculostatice, individualizat, unui laringe obturat. Intubaţia prealabilă permite efectuarea traheostomiei fără grabă, în cele mai bune condiţii de securitate.

---

[1] Liniștea simptomatică înșelătoare și dispariția temporară a imaginii radiologice pot produce mari dificultăți de diagnostic și trebuie să fie permanent în mintea medicului care suspectează prezența unui corp străin intrabronșic.

Laringita striduloasă se poate rezolva printr-o terapie foarte simplă: sedative (fenobarbital în doze moderate), comprese calde în jurul gîtului, aer curat şi atmosferă umedă (eventual, inhalaţii calde). La unele din mijloacele terapeutice menţionate mai înainte se face apel în cazuri excepţionale.

OBSTRUCŢIILE BRONŞICE LOCALIZATE

Obstrucţia bronşică prin corp străin poate debuta brusc printr-un acces de tuse, urmat de sufocaţie şi cianoză. În unele cazuri trece însă neobservată la debut.

Clinic, semnele generale sînt, de obicei, moderate: paloare, mici ascensiuni febrile sau febră la debut (scade curînd după aceea). Tusea este chinuitoare, penibilă, uscată, uneori dureroasă (după debut diminuă însă, sau poate dispărea). Dispneea este variabilă, de la abia perceptibilă pînă la forme dramatice. La inspecţie se poate constata: retracţia unui hemitorace, expansiune respiratorie diminuată, aspirarea spaţiilor intercostale, în inspiraţie. La palpare poate reţine atenţia diferenţa de ampliaţie; la percuţie, submatitate mai mult sau mai puţin discretă, iar la auscultaţie, uneori raluri umede, mai rar suflu tubar sau amforic. Este de reţinut că nici un semn clinic, dintre cele amintite, nu este prezent în mod obligatoriu. Mobilizarea corpului străin produce o agravare a simptomelor, iar fixarea sa la bifurcaţia traheei determină moartea fulgerătoare, în plină criză de asfixie acută.

Radiologic, imaginea (atunci cînd apare) are următoarele caractere: opacitate densă, difuză, cu limita mediastinală verticală, vîrful şi sinusul costodiafragmatic mai puţin opace, atunci cînd este implicat un hemitorace în întregime; deplasarea statică a mediastinului spre opacitate; mişcarea pendulară a mediastinului spre opacitate, la fiecare inspiraţie (semnul Holzknecht-Jacobson); modificarea aspectului radiologic la intervale scurte (pînă la dispariţia imaginii radiologice)[1]. *Bronhoscopia* stabileşte diagnosticul de certitudine.

Tratamentul constă în extragerea corpului străin pe bronhoscop.

Complicaţiile gangliobronşice ale tuberculozei primare au devenit cunoscute în special prin practicarea corectă a bronhoscopiei la orice vîrstă. *Fistula gangliobronşică* (*endobronşică*) este relativ frecventă. În unele cazuri evoluţia poate fi dramatică (cianoză, dispnee intensă, criză de sufocaţie), fistulizarea ganglionului laterotraheal drept putînd antrena moartea în plin tratament antituberculos corect. Adenita laterotraheală se poate constitui în cîteva luni de la debutul primoinfecţiei, oricare ar fi sediul leziunii iniţiale, deoarece cele mai multe limfatice ale teritoriilor bronşice drenează în ganglionii laterotraheali.

Radiologic, adenita tuberculoasă se prezintă iniţial ca o opacitate laterotraheală rotundă. Deschiderea în căile aeriene se poate face fie în jos, în bronhia lobară dreaptă şi atunci nu apar fenomene dramatice, fie lateral, în trahee şi atunci există riscuri serioase de asfixie şi moarte. Cînd fistulizarea se produce brutal, tusea devine chintoasă, copilul se cianozează şi poate muri în cîteva minute prin obstrucţia unor bronhii mari.

Terapeutic, în afară de tratamentul infecţiei tuberculoase propriu-zise cu HIN, streptomicină şi, eventual, etionamidă sau alte tuberculostatice, individualizat, în funcţie de forma de boală şi severitatea sa, se recomandă urmărirea tomografică a evoluţiei tuturor cazurilor de adenită laterotraheală. Bombarea intratraheală a ganglionului hipertrofiat şi modificările mucoasei traheale la acest nivel, decelate bronhoscopic impun excizia chirurgicală a ganglionului afectat, chiuretarea şi drenarea transtoracică. Dacă accidentul s-a produs, rezolvarea de urgenţă a insuficienţei respiratorii acute pe care o declanşează se face prin aspiraţie, cu ajutorul bronhoscopului.

---

[1] Liniştea simptomatică înşelătoare şi dispariţia temporară a imaginii radiologice pot produce mari dificultăţi de diagnostic şi trebuie să fie permanent în mintea medicului care suspectează prezenţa unui corp străin intrabronşic.

Granuloamele endobronşice apar de obicei în vecinătatea orificiului unei fistule gangliobronşice; sînt cauză de opacităţi segmentare izolate sau emfizem difuz al unui teritoriu pulmonar şi pot antrena crize dramatice de sufocare („astm" ganglionar). Antibioterapia specifică nu le influenţează favorabil dacă nu este completată cu ablaţia chirurgicală intrabronşică, urmată de corticoterapie.

BRONŞIECTAZIA

(Ectazia, dilataţia bronşică)

Noţiunea de „dilataţie bronşică" este necorespunzătoare, deoarece procesul evoluează cu distrugeri inflamatorii ale ţesutului bronşic, şi peribronşic, succedate, mai devreme sau mai tîrziu, de acumularea de material purulent în bronhia dependentă.

Etiologie. În formele *congenitale*, oprirea în dezvoltarea bronhiilor duce la formarea chisturilor care se infectează secundar, infecţia devenind „aptă" să distrugă pereţii bronhiilor. *Sindromul Kartagener* este una dintre formele cele mai cunoscute. Constă din ectazie bronşică, sinuzită şi dextrocardie (5% din copiii cu dextrocardie au bronşiectazie). Se manifestă precoce (la sugar!). Este probabil vorba de un deficit de dezvoltare a inelelor cartilaginoase. Forma familială a *pieptului excavat cu scolioză* este o altă formă care se asociază cu ectazie bronşică, ca urmare a drenajului bronşic neadecvat (este o boală a copilului). *Mucoviscidoza* este considerată una dintre cauzele importante; implicarea bronşică este în această formă mai frecvent generalizată decît localizată. *Traheobronhomegalia* este o afecţiune congenitală rară, în care traheea distală şi bronhia principală sînt dilatate. Se poate asocia cu pneumonia recurentă. *Deficienţele imune* (a-şi disgammaglobulinemia) pot duce la bronşiectazie, ca urmare a unor pneumonii recurente bacteriene. Recent s-a constatat că o cauză frecventă este *refluxul gastroesofagian* care determină aspirarea cronică a conţinutului gastric. Formele *dobîndite* sînt, de obicei, apanajul vîrstelor mai mari. În producerea lor intervin factori mecanici (obstrucţia) şi infecţioşi. Obstrucţia poate fi endobronşică, prin corp străin, stenoză inflamatorie, formaţiune tumorală sau exobronşică, prin compresiune din afară dată de tumori, adenopatii, scleroze, aderenţe. Obstrucţia bronşică duce la producerea unor importante tulburări mecanice în teritoriul bronşic subiacent, la constituirea de atelectazii, emfizem, tulburări vasculare (stază), stagnarea secreţiilor. Stagnarea secreţiilor şi infecţia supraadăugată duc la hiperemie, infiltraţie leucocitară, edem al peretelui bronşic şi distrugerea epiteliului bronşic; ulterior infiltraţia limfoplasmocitară produce disocierea peretelui bronşic cu pierderea consecutivă a elasticităţii acestuia. Ultima modificare produsă favorizează apariţia deformaţiilor peretelui bronşic. În asemenea condiţii, factorii microbieni produc cu uşurinţă fenomene infecţioase.

Anatomopatologic, cu excepţia mucoviscidozei, distribuţia este segmentară. În funcţie de cauză, sînt mai frecvent afectate segmentele lobului mijlociu drept, segmentele de bază ale lobilor inferiori şi segmentul lingual al lobului superior stîng. Lobul inferior drept este mai frecvent afectat în formele consecutive aspirării unui corp străin. Lobul mijlociu drept este mai frecvent implicat în adenopatiile hilare. *Morfologic*, se produc forme cilindrice, fuziforme, sacciforme sau chistice.

Semnele și simptomele clinice. Ectazia bronșică a sugarului este clinic *asimptomatică.* La copilul mai mare, pe primul plan se află tusea „de dimineață“ cu expectorația caracteristică, purulentă, abundentă, „numulară“, uneori putridă, cu sedimentare în 3 straturi: spumos (superior), mucos și purulent (inferior). Flora bacteriană obișnuită este formată din pneumococ, streptococ, bacil Pfeiffer sau de germeni anaerobi. Aerul expirat are un miros fetid. Inițial starea generală nu este alterată. Febra însoțește puseele acute. Ulterior starea generală se modifică, copiii scad în greutate, obosesc repede, sînt inapetenți. La examenul obiectiv se decelează raluri ronflante și sibilante, hipersonoritate pulmonară și zone de submatitate cu respirație suflantă; aceste semne fizice sînt variabile de la un examen la altul, în funcție de evacuarea conținutului bronșic.

Examenul radiologic standard nu este patognomonic: îngroșarea desenului bronhovascular hilar sau în sinusul cardiofrenic, eventual semne de atelectazie. În unele cazuri apar semnele radiologice ale bolii predispozante: adenopatie mediastinală, prezența corpului străin radioopac. *Bronhografia* (fig. 49 A și B) este decisivă în stabilirea diagnosticului, precizînd în plus, segmentele implicate și excluzînd (sau confirmînd) prezența unui corp străin, a stricturilor bronșice sau a tumorilor. Poate fi completată prin recoltări în scop bacteriologic. *Alte examene paraclinice* includ investigația otorinolaringologică (sinuzita) și imunologică (a- sau hipogammaglobulinemie), precum și examenele complementare pentru stabilirea unui diagnostic de tuberculoză, mucoviscidoză, astm sau alte forme de alergie respiratorie.

Evoluție. În formele congenitale, după unul sau mai mulți ani de viață apar manifestările clinice ale supurației bronhopulmonare. În evoluție, principalele referințe sînt furnizate de examenul radiologic standard sau cu substanță de contrast și de bronhoscopie.

Tratamentul depinde de vîrsta copilului, de faza de evoluție și gradul de extensiune a leziunilor. La *sugar* este exclusiv *profilactic:* evitarea sau tratarea cauzelor determinante și/sau favorizante. La *copil* tratamentul este în primul rînd medical (tratament conservator): asanarea focarului de infecție a tractului respirator, drenaj postural eficient și terapie antibacteriană. Ultima

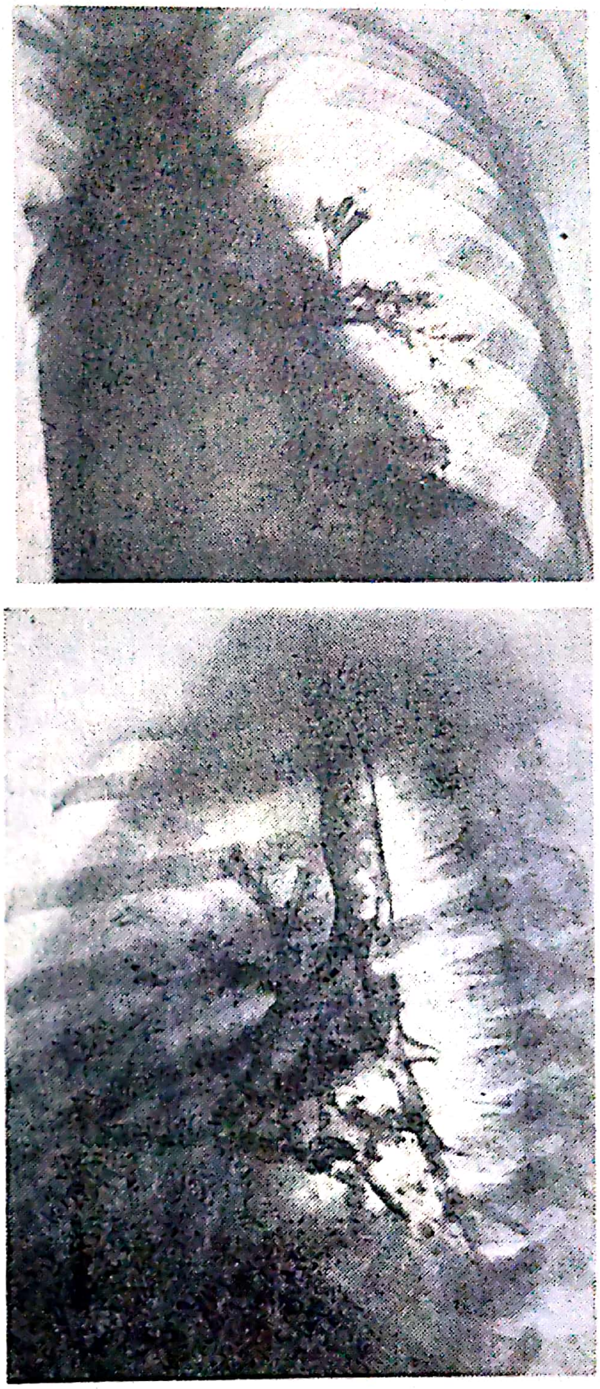


Fig. 49. Bronșiectazie. A. — Bronhograma cu lipiodol evidențiază dilatații sacciforme multiple ale ramificațiilor bronșice în lobul inferior stîng. B. — Același aspect în proiecția de profil.

procedură este utilă în perioadele de acutizare, în cure scurte, de 5—7 zile, pînă la 2 săptămîni. Alegerea antibioticului se face, de preferinţă, în concordanţă cu rezultatele testării sensibilităţii germenilor izolaţi din spută sau, şi mai bine, din recoltatul bronşic. După unii autori, antibioterapia nu este utilă dacă în culturi se dezvoltă o floră „normală" (obişnuită, nepatogenă). Antibioterapia în aerosoli, aplicată imediat după drenajul de postură, este utilă. Dacă se practică pe o perioadă lungă de timp poate antrena rezistenţa florei bacteriene sau, ca urmare a distrugerii florei obişnuite, sensibile la antibiotice, dezvoltarea unor germeni gramnegativi selecţionaţi şi foarte rezistenţi ca, de exemplu, Pseudomonas aeruginosa. Cînd bronşiectazia este secundară prezenţei corpilor străini, rezultatele bune ale tratamentului medical sînt condiţionate de extragerea bronhoscopică prealabilă a acestora. Eventualele insuccese ale tratamentului medical impun rezecţia *chirurgicală* segmentară sau lobară.

ASTMUL BRONŞIC

Este o boală cronică, obstructivă şi difuză a căilor respiratorii inferioare care evoluează cu crize recurente şi reversibile[1] de dispnee paroxistică sau cu perioade de respiraţie şuierătoare (*wheezing* recurent). Cea mai crescută frecvenţă a crizelor a fost observată în primul an de la debut.

Se vorbeşte la copil de o formă *extrinsecă* sau alergică de astm bronşic în care atît IgE totale cît şi cele specifice alergenului au nivel crescut şi o formă *intrinsecă*, neimună (se includ şi aşa-numitele „dispnei astmatiforme") în care nivelul seric al IgE este normal iar testele cutanate la diferite alergene sînt negative. Între forma extrinsecă şi intrinsecă nu există totuşi deosebiri individuale de *reactivitate* imună generală.

Etiopatogenia. Incidenta este mare, astmul bronşic fiind una dintre cele mai frecvente boli cronice ale copilăriei[2]. Este de două ori mai frecvent la băieţi decît la fete dar numai pînă la pubertate, cînd egalitatea de sex este aproape deplină. Bolnavii au uneori statură mică şi creşterea deficitară. A fost sugerat şi un factor genetic care influenţează dezvoltarea plămînilor. Există de asemenea o componentă genetică (parţial legată de sex) pentru capacitatea vitală, limitată primar de dimensiunile toracelui. În *mecanismul de producere* intervin factori complecşi: biochimici, constituţionali (reactivitate modificată), imuni, infecţioşi, endocrini, psiho-afectivi, cu pondere individuală variabilă. Un rol par să aibă de asemenea particularităţile morfologice ale plămînilor la copil.

Alergenele specifice nu pot fi identificate anamnestic sau prin teste cutanate decît la mai puţin de 40% din bolnavi. Cele mai obişnuite la copii sînt *inhalantele* (praful din casă, scuamele de bumbac sau alte materiale folosite pentru confecţionarea covoarelor sau aşternuturilor de pat, părul unor animale, polenuri etc.) şi *alimentele* (albuşul de ou, laptele de vacă, peştele, ciocolata, unele seminţe de cereale, fructe, legume). Se apreciază că alimentele acţionează ca alergene în mai puţin de 10% din cazuri, în special la sugar, fiind puţin comune şi în copilăria tîrzie. Identificarea alergenelor se poate face prin *teste cutanate* pozitive (reacţie imediată după scarificare sau injectare intradermică). Dermografismul fiziologic al copilului mic poate condiţiona apariţia unor teste fals pozitive. *Testele de provocare* sînt puţin indicate la copilul mic (pot provoca criză de astm). La inhalante, reacţia clinică pozitivă apare obişnuit imediat pînă la cîteva ore după inhalaţia de provocare.

---

[1] Spre deosebire de emfizemul pulmonar al adultului (de asemenea, cronic, obstructiv şi difuz) cu evoluţie ireversibilă, astmul copilului este evident reversibil (spontan sau prin terapie adecvată).

[2] Boala este „responsabilă" de un mare număr de absenţe la şcoală. Procentual, cifrele sînt variabile, între 1,5 şi 9% în diferite statistici. Astmul reprezintă 26—63% din bolile atopice (D. Pearlman).

La alimente, reacţia clinică apare la cîteva ore după ingestie. Alimentele mai puţin sensibilizante induc însă reacţii abia după cîteva zile şi sînt greu de identificat. Alergenul responsabil de producerea astmului la un copil poate determina rinită alergică, sau altă boală atopică la acelaşi bolnav. Asocierea astmului cu altă boală atopică este foarte divergent apreciată (6 pînă la 60%).

Factorii declanşatori („triggering“) sau agravanţi sînt infecţiile tractului respirator superior sau inferior[1], modificările rapide de temperatură şi presiune atmosferică, mirosul de vopsea umedă sau de bucătărie, substanţe chimice iritante, fumul de tutun, diferiţi poluanţi.

Particularităţile morfologice ale plămînului la copil constau nu numai în procesul de creştere, a numărului de ramificaţii ale bronşiolelor şi al alveolelor ci şi a suprafeţei de schimburi gazoase. Astfel, de la vîrsta de sugar la adult numărul de alveole şi căi respiratorii creşte de 10 ori iar suprafaţa de schimburi de gaze de 20 de ori.

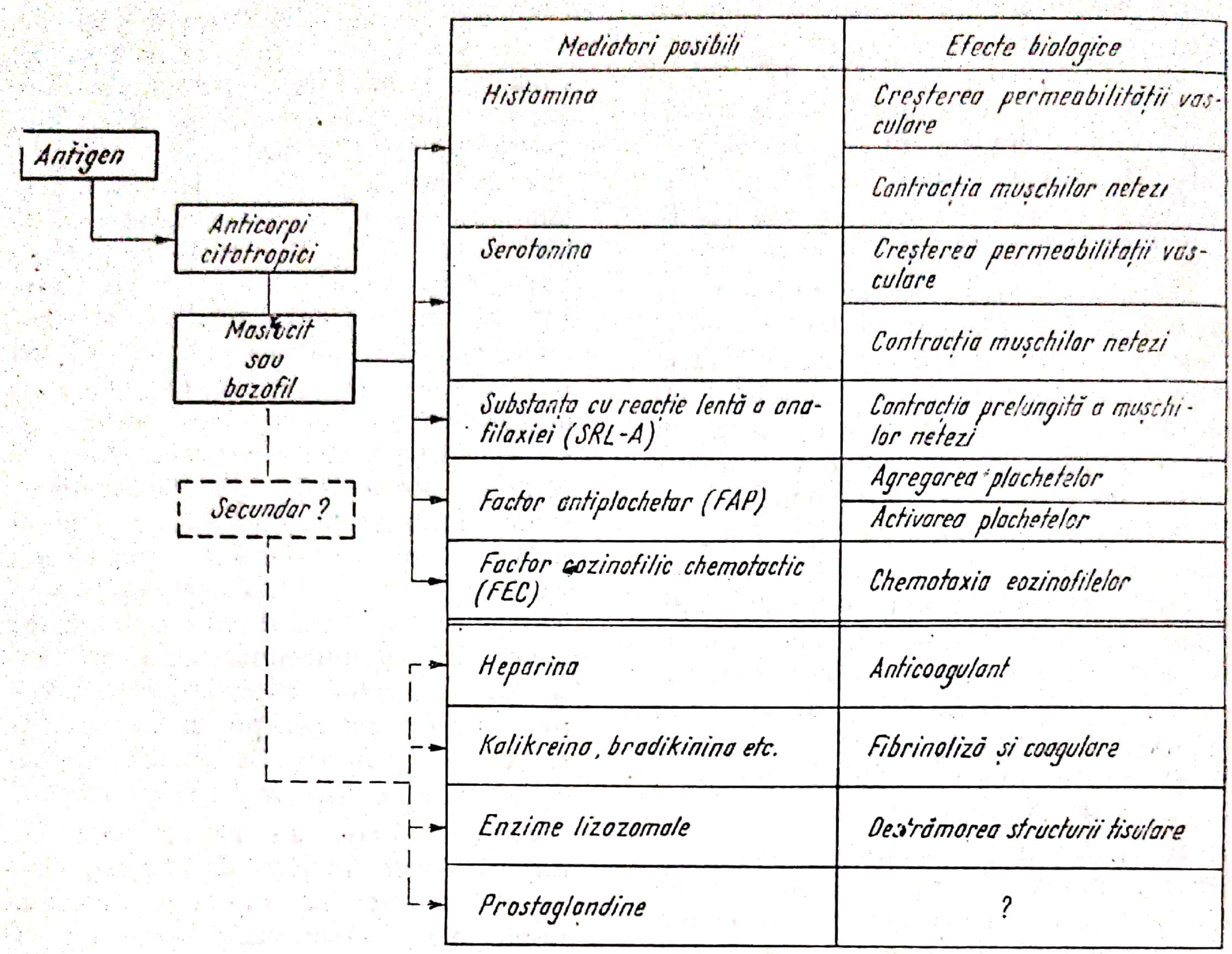
Reactivitatea este crescută (hiperreactivitate), modul diferit de reacţie manifestîndu-se la un mare număr de factori de mediu (infecţii, alimente, aer rece şi umed, variaţii de temperatură, substanţe chimice iritante, praf, polen, fum de tutun şi alţi poluanţi). La baza hiperreactivităţii se află o anomalie chimică a structurii şi/sau funcţiei complexului adenilciclază-receptor betaadrenergic[2]. Această teorie a beta-blocajului (Szentivanyi) consideră că mecanismul de creştere a iritabilităţii căilor respiratorii este conexată cu reducerea răspunsului receptorilor betaadrenergici ai pereţilor bronşici. Aceasta poate explica bronhoconstricţia prin unele substanţe chimice (histamină, SRL-A) sau lipsa bronhodilataţiei cu terapie adecvată, beta-stimulatoare. S-a sugerat recent că există o creştere a sensibilităţii căilor respiratorii receptoare la factori de iritaţie, care poate fi direct conectată cu leziunile epiteliului bronşic frecvent observate la astmatici. Această hiperreactivitate ar putea avea de asemenea baze genetice fiindcă, în mod cert, astmul are tendinţe familiale. Pe de altă parte au fost speculate unele defecte posibile în reacţiile biochimice la nivel de membrană celulară, implicate în controlul răspunsului celular. Acest defect poate implica nu numai mastocitele ci şi celulele senzoriale, celulele neuronului motor, celulele glandelor mucoase şi muşchii netezi ai căilor respiratorii. De acord cu această concepţie, se poate afirma că obstrucţia respiratorie este rezultatul unui cerc de retroinhibiţie *(feedback)*. Membrana receptorului bronşic este puţin polarizată şi poate fi mai uşor stimulată. Celulele muşchilor netezi şi celulele glandelor mucoase răspund excesiv la stimularea colinergică. Bronhoconstricţia şi bronhosecreţia care rezultă autostimulează receptorii şi astfel întregul proces, indus chiar şi de stimuli minori este marcat potenţat de acest mecanism de *feedback* în cerc.

Factorii imuni au rol principal în *astmul alergic*. Incitate de alergen, plasmocitele locate pe suprafaţa mucoasei respiratorii sintetizează anticorpi-IgE omocistotropici (reagine IgE sau IgE-specifice). Anticorpii astfel sintetizaţi au proprietatea unică de a se fixa pe mastocite sau bazofile, de această fixare fiind responsabilă porţiunea Fc a moleculei de IgE implicată. La un nou contact cu antigenul IgE-specific, mastocitele şi bazofilele sensibilizate sînt degranulate şi dezvoltă o secvenţă de reacţii energodependente soldată cu eliberarea unor substanţe farmacologic active care devin mediatorii chimici ai sistemului anafilactic de amplificare a răspunsului imun (fig. 50). Cel mai important mediator chimic al sistemului anafilactic este histamina care contractă muşchii netezi, măreşte permeabilitatea vasculară şi accen-

---

[1] Rolul bacteriilor în producerea astmului rămîne o problemă disputată.

[2] Anomalia poate fi demonstrată prin deficienţa leucocitară în adenozinmonofosfat ciclic şi răspuns anormal la adrenalină: curbă hiperglicemică teşită, lactacidemie crescută.



Sistemul anafilactic de amplificare a răspunsului imun

Mediatori posibili	Efecte biologice
Histamina	Creşterea permeabilităţii vasculare Contracţia muşchilor netezi
Serotonina	Creşterea permeabilităţii vasculare Contracţia muşchilor netezi
Substanţa cu reacţie lentă a anafilaxiei (SRL-A)	Contracţia prelungită a muşchilor netezi
Factor antiplachetar (FAP)	Agregarea plachetelor Activarea plachetelor
Factor eozinofilic chemotactic (FEC)	Chemotaxia eozinofilelor
Heparina	Anticoagulant
Kalikreina, bradikinina etc.	Fibrinoliză şi coagulare
Enzime lizozomale	Destrămarea structurii tisulare
Prostaglandine	?

Fig. 50. Sistemul anafilactic de amplificare a răspunsului imun.

tuează secreţia mucoaselor. Alte substanţe chimice cu rol de mediere sînt: substanţa cu reacţie lentă a anafilaxiei (SRL-A) care contractă muşchii netezi şi este parţial responsabilă de bronhospasmul prelungit; factorul activator plachetar (FAP) care produce agregarea trombocitelor şi eliberarea unor substanţe vasoactive; factorul eozinofilic chemotactic (FEC) responsabil de infiltraţia eozinofilică a ţesuturilor. Ceilalţi mediatori chimici este posibil să aibă numai un rol secundar în sistemul anafilactic: heparina (acţiune anticoagulantă), kalikreina şi bradikinina (rol în fibrinoliză), enzimele lizozomale (rol în distrugerea structurii tisulare), unele prostaglandine (rol în contracţia muşchiului neted bronhiolar).

Substanţele care stimulează receptorii betaadrenergici (adrenalina, izoproterenolul, teofilina) inhibă eliberarea (indusă antigenic) a histaminei, SRL-A şi FEC. „Teoria receptorilor beta-adrenergici“ postulează că unele anomalii ar putea fi explicate prin tulburarea structurală a complexului receptori beta-adrenergici-adenilciclază [1].

Factorii infecţioşi au rol important în astmul intrinsec (neimun) dar pot fi implicaţi şi în intensificarea *weheezing*-ului alergic, în special la copiii mici. Mai potenţi par a fi virusul sinciţial respirator şi parainfluenza (paragripal) dar nici rolul virusului gripal A_2-Hong Kong şi adenovirusurilor nu este neglijabil. Rolul bacteriilor în producerea astmului pare însă minor căci procedeele de desensibilizare pe această bază ca şi vaccinurile antibacteriene au generat deziluzii.

---

[1] Adenilciclaza controlează cantitatea de AMP-ciclic, al „doilea mesager“ al sistemului; scăderea lui induce contracţia muşchiului neted.

Factorii endocrini au fost incriminaţi pe baza unor observaţii sugestive dar disparate (exacerbări premenstruale, ameliorări la pubertate, incidenţă crescută a astmului la addisonieni, rezistenţă particulară la tratamentul antiastmatic la bolnavii cu tireotoxicoză) iar *factorii psiho-emoţionali* au mai mult rol precipitant [1].

Ca urmare a acţiunii factorilor şi mecanismelor incriminate, asupra căilor respiratorii inferioare rezultă spasm, edem şi hipersecreţie şi, în consecinţă, *obstrucţie* atît a bronşiolelor cu diametrul mai mic de 2 mm cît şi a căilor respiratorii cu lumen mai larg[2]. Ponderea relativă a spasmului muşchilor netezi, edemului mucoaselor şi hipersecreţiei de mucus în producerea obstrucţiei variază atît de la un bolnav la altul cît şi în cursul evoluţiei bolii la acelaşi bolnav [3].

Fiziopatologie. Rata fluxului expirator este scăzută, trădînd existenţa procesului obstructiv în căile respiratorii mici. Aerosolizarea bronhodilatatoarelor (izoproterenolul, de exemplu) antrenează creşterea semnificativă a ratei fluxului expirator peste valorile iniţial scăzute, atestînd reversibilitatea obstrucţiei (caracteristică în astm). Capacitatea pulmonară totală şi rezistenţa în căile respiratorii (evaluate pletismografic) sînt crescute. Tehnicile cu heliu şi azot demonstrează distribuţia inegală a gazului şi creşterea cantităţii de aer încarcerat. Aceasta din urmă este cea mai critică tulburare fiziopatologică în astm şi pentru ea depun mărturie creşterea volumului respirator şi scăderea capacităţii vitale. Pentru a se produce creşterea cantităţii de aer încarcerat este necesară închiderea căilor respiratorii înainte de sfîrşitul expiraţiei. Închiderea este fie completă fie parţială, dar în această ultimă circumstanţă îngustarea anatomică este atît de accentuată încît funcţional căile respiratorii sînt practic, de asemenea, închise. Obstrucţia survine între alveole şi bronhiole. În mod normal, căile respiratorii nu se închid înainte ca presiunea transpulmonară (presiunea de distensie a căilor aeriene) să scadă aproape de zero. În astm, căile respiratorii se închid la volume respiratorii din ce în ce mai mari. Bolnavul respiră astfel în condiţiile unui volum respirator ridicat, mărindu-şi considerabil travaliul elastic al respiraţiei şi punînd în dificultate mecanică muşchii respiratori. În aceste circumstanţe, astmaticul luptă mai mult ca să inspire, presiunea pleurală fiind mult mai scăzută în inspiraţie decît în expiraţie.

Gazele şi pH-ul sanguin au valori normale în perioadele asimptomatice. În criză, hipoxemia este constantă dar de intensitate variabilă. Travaliul respirator crescut determină o creştere a presiunii transmurale în patul circulator pulmonar şi atriul stîng. Este decalat raportul „ventilaţie: perfuzie“, scăzînd astfel paO_2. Stimularea receptorilor vagali pulmonari, direct (prin mediatori) sau indirect (prin comprimarea dinamică a căilor respiratorii) determină hiperventilaţie, al cărui echivalent clinic este tahipneea. Presiunea parţială a CO_2 este iniţial scăzută (hipocarbie) pentru că bolnavul care „munceşte din greu“ să respire este concomitent obligat să se hiperventileze. Ulterior, însă, pCO_2 creşte şi apare hipercarbie. Din cauza travaliului respirator excesiv creşte producţia de acid lactic. Lactacidemia crescută şi hipercarbia sînt responsabile de scăderea pH-ului sanguin. Acidoza acţionează la rîndul său asupra căilor respiratorii mici, agravînd

---

[1] Mai curînd este vorba de o relaţie inversă: acţiunea bolii cronice asupra stării emoţionale a copilului şi familiei sale.

[2] Proporţia este variabilă şi individuală.

[3] La debut spasmul este predominant; ulterior devine evident edemul. În faza asfixică dopurile de mucus sînt pe primul plan.

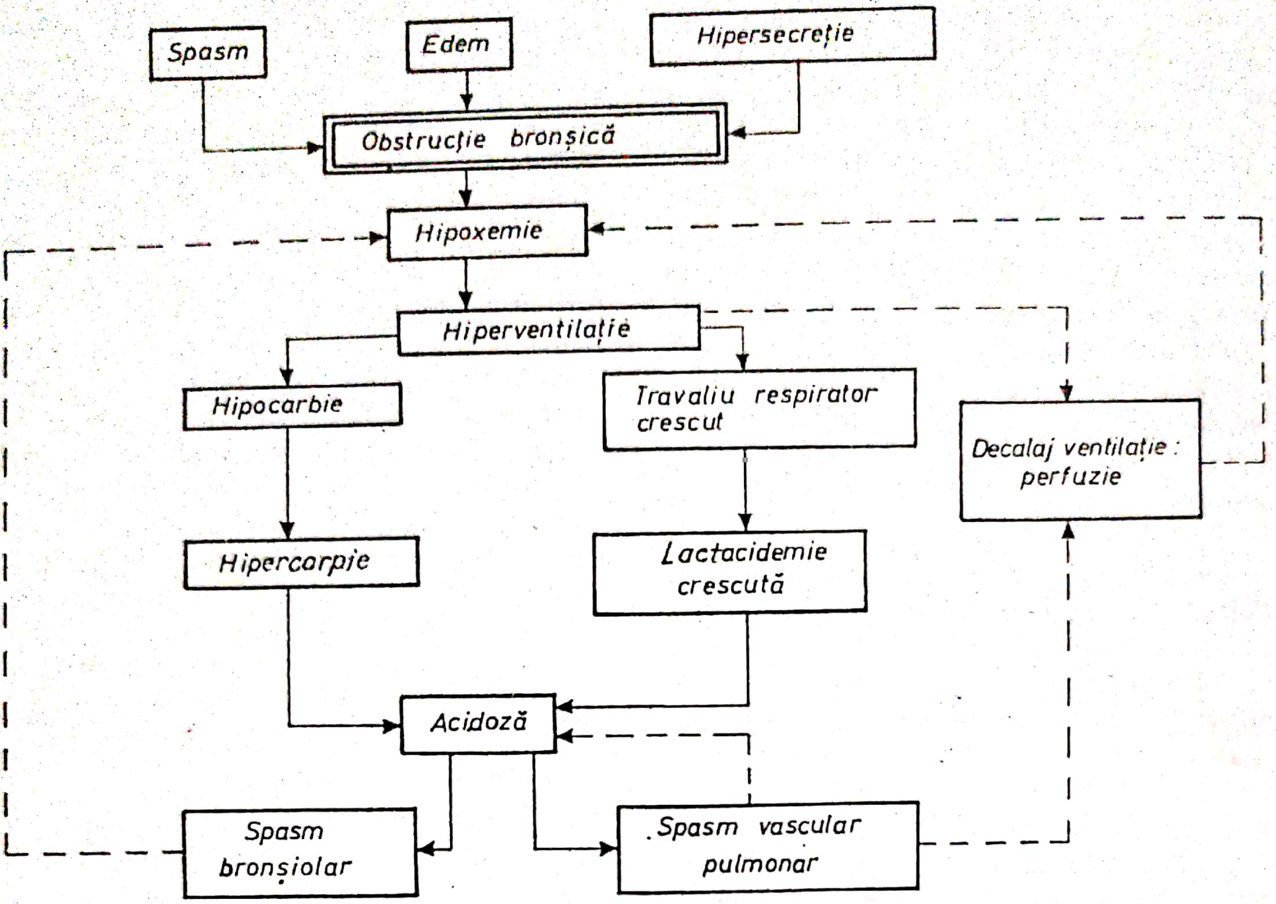

Spasm
Edem
Hipersecreție
Obstrucție bronșică
Hipoxemie
Hiperventilație
Hipocarbie
Travaliu respirator crescut
Decalaj ventilație : perfuzie
Hipercarpie
Lactacidemie crescută
Acidoză
Spasm bronșiolar
Spasm vascular pulmonar

Fig. 51. Schema mecanismului insuficienței respiratorii în astm.

hipoxemia și asupra circulației pulmonare, mărind spasmul vascular și interferînd perfuzia (vezi schema din fig. 51).

Tablou clinic. Astmul debutează mai frecvent în primii 3 ani de viață. Debutul poate fi brusc dar mai frecvent este precedat de o perioadă prodromală de cîteva ore sau zile în care se notează rinoree și tuse, asociate uneori cu prurit. Boala propriu-zisă este marcată de *wheezing*, urmat de dispnee mai mult sau mai puțin accentuată, expirație prelungită și raluri bronșice cu caracter „muzical". În forma (sau faza) paroxistică ventilația este limitată, copilul manifestînd „sete de aer", bătăi ale aripilor nasului, cianoză și semne de hipercarbie (hipersudație, hipertensiune arterială, tahicardie). Tahipneea și tahicardia sînt evidente. Tusea este frecventă, uscată și chinuitoare. Copilul mare expectorează inițial o spută săracă și lipicioasă care ulterior devine mai abundentă și mai ușor de evacuat. În acest stadiu pot fi decelate spirale de mucus și eozinofile. Febra poate fi prezentă (astmul copilului este adesea febril) dar *wheezing*-ul recurent survenit în afebrilitate pledează mai mult pentru astmul extrinsec. Clinic pot fi de asemenea notate agitația urmată de oboseală, durerile abdominale și vărsăturile. La *examenul fizic* pulmonar sînt evidențiate semne de emfizem generalizat: torace hiperinflat, hipersonor, raluri sibilante mai abundente în expirație. Murmurul vezicular este diminuat, abia perceptibil cînd obstrucția este mare și fluxul de aer împiedicat (în această situație, starea bolnavului este apreciată ca „amenințătoare".) Aria matității cardiace este dispărută, coastele orizontalizate, ficatul și splina coborîte. *Radiologic* se înscriu de asemenea semnele comune ale emfizemului generalizat (fig. 52). Apariția atelectaziei, pneumotoraxului sau pneumomediastinului generează — atunci cînd survin — simptomatologia radioclinică caracteristică: opacitate sau luminozitate limitate, devierea mediastinului, prezența bontului pulmo-

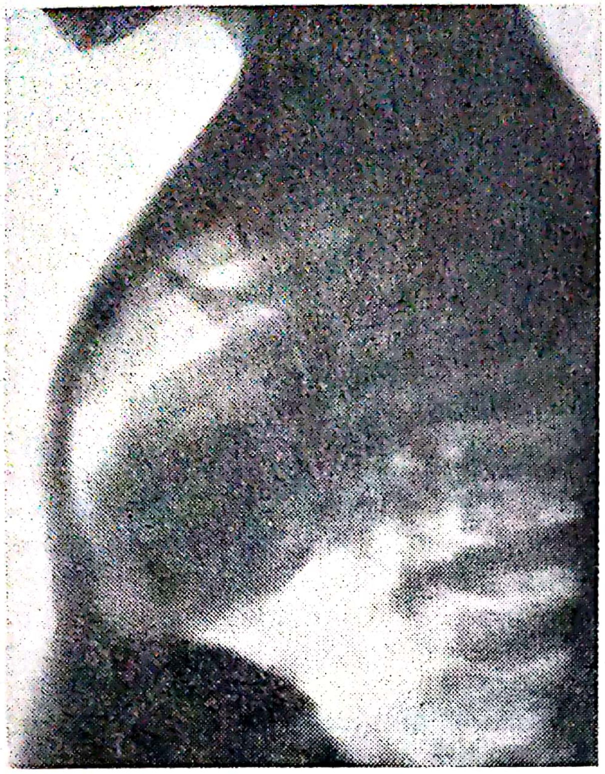


Fig. 52. Astm bronşic. Radiografie de profil; tulburări de ventilaţie, cu emfizem retrosternal şi bazal; bombarea sternului.

nar, luminozitatea pericardiacă cu vizualizarea umbrei timice etc.

Forme şi/sau stadii clinice. Se descriu 5 stadii clinice în evoluţia astmului: remisiunea completă, remisiunea parţială, obstrucţia moderată, obstrucţia severă şi starea de rău astmatic. O formă clinică particulară este astmul cu debut precoce (astmul vîrstei mici).

Remisiunea completă (perioada fără simptome) se caracterizează nu numai prin absenţa simptomelor clinice dar şi prin funcţii pulmonare dinamice normale.

Există totuşi — în special la scurt timp după remiterea crizei — cîteva elemente care atestă hiperinflaţia (creşterea volumului de aer încarcerat şi a volumului rezidual). O anomalie prezentă în tot cursul remisiunii este hiperreactivitatea bronşică, demonstrată prin testele de provocare cu metacolină sau histamină şi prin testarea la efort (superioară altor tehnici întrucît permite cuantificarea gradului de reactivitate a arborelui bronşic). Unii astmatici au teste funcţionale normale numai atît timp cît duc o viaţă sedentară dar bolnavul nu va fi considerat în remisiune completă decît dacă poate fi fizic activ[1]. PaO_2, $paCO_2$ şi distribuţia gazelor sînt normale.

Remisiunea parţială (obstrucţia parţială) este, de asemenea, clinic asimptomatică dar corespunde unor anomalii funcţionale. Dintre volumele statice, capacitatea vitală este normală, în timp ce volumul rezidual şi capacitatea pulmonară totală sînt crescute. Creşterea volumului rezidual şi a volumului de aer încarcerat determină creşterea „poziţiei respiratorii de repaus". Există şi semne de hiperinflaţie (creşterea raportului *volum rezidual : capacitate pulmonară totală)* dar gradul hiperinflaţiei este variabil în această perioadă. Singurul volum dinamic modificat este rata fluxului expirator maxim (l/sec.) indicînd precoce apariţia obstrucţiei respiratorii[2]. PaO_2 este normală sau uşor scăzută, $paCO_2$ este normală iar distribuţia gazelor moderat modificată.

Obstrucţia respiratorie moderată (bronhospasmul moderat) şi obstrucţia respiratorie severă (bronhospasmul sever) corespund crizelor de astm. În aceste stadii cele mai tipice anomalii funcţionale pulmonare sînt modificările care reflectă obstrucţia respiratorie. Funcţiile dinamice (volumul expirator forţat, rata fluxului expirator maxim[3] şi volumul expirator forţat %) sînt scăzute[4]. Pletismografic se decelează creşterea rezistenţei în căile respiratorii şi a volumului de gaz în torace la sfîrşitul expiraţiei, şi scăderea conductanţei căilor respiratorii. Volumul de aer încarcerat este semnificativ crescut. În forma moderată paO_2 este scăzută, $paCO_2$ normală iar distribuţia gazelor modificată. În forma severă paO_2 este foarte mult scăzută, $paCO_2$ normală sau scăzută şi distribuţia gazelor foarte mult modificată. Deşi clinic nu există dificultăţi de identificare a stadiilor obstructive, testele funcţionale sînt necesare pentru evaluarea eficienţei terapiei rapide şi a terapiei de lungă durată.

---

[1] În unele cazuri este necesar un tratament bronhodilatator zilnic pentru asigurarea unei vieţi active. Alteori terapia este necesară numai înaintea efectuării unor exerciţii severe sau expunerii la agenţi iritanţi. În acest caz se apreciază că poate fi folosit cu succes cromoglicatul disodic.

[2] Cînd există hiperinflaţie, se impune terapia bronhodilatatoare regulată care poate amenda complet tulburarea, ameliorînd configuraţia toracelui şi capacitatea fizică a bolnavului.

[3] Curbele volumului expirator maxim reprezintă indexul cel mai sensibil al obstrucţiei respiratorii.

[4] Aceste modificări sînt suspectate chiar din anamneză sau la ascultaţie dar pot fi cuantificate numai spirometric.

Starea de rău astmatic (status asthmaticus) este greu de definit, diagnosticul bazîndu-se iniţial pe agravarea crizei şi ineficienţa terapiei antiastmatice şi, în special, pe analiza gazelor sanguine. Retracţia toracică inspiratorie este severă, *wheezing*-ul şi murmurul respirator devin abia perceptibile, toracele este hiperinflat, cu mişcări minime, hipoxemia este severă şi invariabilă (paO_2 mult scăzută), cianoza persistă şi în condiţii de 40% oxigen respirat, $paCO_2$ creşte peste 65 mmHg, deshidratarea este frecventă [1], acidoza metabolică este netă, distribuţia gazelor este foarte mult modificată. Iniţial bolnavul este agitat şi anxios pentru ca mai tîrziu conştienţa şi răspunsul la stimulii dureroşi să fie depresate. Durata „stării de rău" şi variantele de teste modificate variază foarte mult la bolnavi diferiţi.

Astmul cu debut precoce (astmul vîrstei mici) este şi mai greu de etichetat. Dacă manifestările de boală pulmonară obstructivă apar în primul (sau chiar în al doilea) an de viaţă ezităm să punem diagnosticul de astm de la primele manifestări, lipsind elementul de repetabilitate. La prima manifestare este preferat diagnosticul de bronşiolită sau de bronşită astmatiformă. Repetarea episoadelor de tuse şi/sau *wheezing* recurent sugerează însă diagnosticul de astm indiferent de vîrstă. Există însă unele stări (afecţiuni) care determină în viaţa timpurie obstrucţie parţială a căilor respiratorii şi *wheezing* recurent: malformaţii bronşice congenitale (emfizem lobar), anomalii vasculare (vase aberante), corpi străini intrabronşici, mucoviscidoză şi altele.

Diagnosticul diferenţial. Infecţiile acute ale tractului respirator mijlociu sau inferior (laringotraheobronşita, bronşiolita acută, bronhopneumonia, tusea convulsivă) pot simula astmul, în special la sugar şi copilul mic.

Obstrucţia nazală prin edem, secreţii abundente sau alţi factori de obstrucţie (rinită alergică, infecţiile tractului respirator superior, hipertrofia adenoidiană, corpii străini, stenoza coanelor, polipii nazali) poate fi confundată cu astmul din cauza transmiterii la torace a „şuieratului" respirator.

Stridorul laringian congenital este permanent, are evoluţie particulară şi se însoţeşte obişnuit de alte anomalii.

Corpii străini traheali sau bronşici produc dispnee sau *wheezing* cu debut de obicei brusc; „şuieratul" respirator este inconstant unilateral iar tabloul radiologic este caracteristic.

Fibroza chistică (mucoviscidoza) produce *wheezing* recurent dar se diferenţiază de astmul alergic prin testul sudorii (creşterea cantităţii de cloruri), tulburări digestive asociate (deficienţă enzimatică pancreatică, steatoree) şi anamneză de infecţii pulmonare recurente, cu debut foarte precoce în viaţă.

Compresiunea extramurală, traheală sau bronşică (anomalii vasculare, adenopatie mediastinală tuberculoasă sau neoplazică), corpi străini în esofag etc., şi hipertrofia timică sînt în măsură să determine tulburări respiratorii cu caracter astmatiform.

Boli pulmonare alergice, incluzînd o varietate de tulburări cunoscute sau suspectate a fi de cauza alergică (alergene inhalate sau ingerate) [2] pot intra de asemenea în discuţie. *Infiltratul pulmonar*

---

[1] Are drept cauze: perspiraţia crescută prin hiperventilare, hipersudaţia indusă de hipercarbie, *increta* insuficientă, diureza determinată de teofilină.

[2] În unele cazuri evidenţa mecanismului alergic este substanţială, în altele este de conjunctură.

recurent prin hipersensibilitate la laptele de vacă se manifestă cu tuse cronică şi *wheezing*, mai ales în primii 2 ani de viaţă. Se însoţeşte obişnuit sau uneori de otită medie cronică sau recurentă, rinoree, anemie prin deficienţă de fier (pierdere intestinală cronică de sînge), diaree, vărsături, creştere ponderală nesatisfăcătoare, hemosideroză pulmonară, eozinofilie sanguină şi prezenţa precipitinelor la laptele de vacă. *Pneumonita de hipersensibilitate* (alveolita alergică extrinsecă) este o reacţie inflamatorie alveolară declanşată de pulberi organice sau fungi (plămînul de fermier, de exemplu). *Aspergiloza pulmonară alergică* a fost raportată, ca şi precedenta, şi la copil. *Wheezing*-ul are un mecanism mediat reaginic, probele funcţionale respiratorii atestă un defect restrictiv, cu modificarea capacităţii de difuziune a gazelor; la examenul fizic pot fi auzite raluri iar radiologic apar în stadiul precoce microopacităţi infiltrative cu „aspect stropit" iar tardiv, fibroză interstiţială.[1] *Infiltratul pulmonar cu eozinofilie tisulară şi sanguină* (sindromul Löffler) apare ca o entitate clinică aparent distinctă, caracterizată prin simptome clinice uşoare (tuse) sau absente şi infiltrate pulmonare vizibile radiologic, cu caracter migrator. Unele medicamente (sulfonamide, nitrofurantoin), paraziţi (ascarizi) şi alte alergene au fost implicate în producerea acestui sindrom cu patogenie presupus alergică şi evoluţie autolimitată[2].

Boli imune diverse (modificări ale imunoglobulinelor, altele decît IgE, sau alte tulburări imune). *Sindromul Wiskott-Aldrich* (deficit imun[3], cu trombocitopenie[4] şi eczemă) se transmite X-linkat şi constă probabil dintr-o deficienţă de răspuns la antigene polizaharidice. În timp ce IgG sînt cantitativ normale, IgA şi IgM sînt scăzute; hipersensibilitatea întîrziată (evaluată prin teste cutanate) şi transformarea blastică a limfocitelor sînt parţial afectate. În *ataxie-telangiectazie* (sindromul Louis-Barr) — boală ereditară manifestată prin tulburări neurologice, angiectazie conjunctivală şi infecţii respiratorii recurente — există deficienţă de IgA. *Boala granulomatoasă cronică*[5] (dermatoză eczemoidă periorificială, limfadenopatii recurente de tip „încapsulat") este consecinţa unui deficit primar al imunităţii specifice, soldat cu inabilitatea leucocitelor de a distruge bacteriile[6] deşi fagocitoza este normală. Imunitatea mediată celular şi umoral este, de asemenea, normală; există hiperimunoglobulinemie prin stimulare antigenică masivă.

Tratament

Profilactic vor fi evitate alergenele obişnuite ale rinitei alergice, minimalizîndu-se expunerea astmaticului la iritanţi nespecifici (fum de ţigară, mirosuri tari, vopsea umedă, dezinfectante, frig, variaţii de temperatură şi umiditate). De asemenea, la copilul mare poate fi luată în considerare hipo(de)sensibilizarea. Restricţiile dietetice severe sînt greu de realizat sau inoperante (alergenele alimentare sînt greu detectate); restricţiile pot avea consecinţe negative asupra creşterii şi dezvoltării copilului.

Terapia farmacologică (tabelul 54 şi 55) a crizei de astm se sprijină pe 3 medicamente: adrenalină (epinefrină), izoproterenol şi teofilină. *Adrenalina*, cu structură catecolaminică este un stimulent atît alfa-cît şi beta-adrenergic. Ca stimu-

---

[1] *Tratament:* evitarea inhalării, corticosteroizi, amphotericin B.

[2] Corticosteroizii sînt utili în stadiile incipiente, dacă gravitatea bolii justifică administrarea lor.

[3] Echivalentul clinic: infecţii recurente, inclusiv pulmonare.

[4] Megacariocitoză normală; durata de viaţă a trombocitelor foarte mult scăzută.
Clinic: hemoragii repetate.

[5] Granulomatoza septică progresivă.

[6] Lipsa activităţii bactericide ţine de un defect de granulaţie şi de scăderea marcată a metabolismului oxidativ şi este atestată *in vitro* prin insuficienţa reducerii nitroblautetrazolium în albastru-formazan.

TABELUL 54

Răspunsul unor organe sau țesuturi la stimularea adrenergică

Organ sau țesut	Răspuns alfa-adrenergic	Răspuns beta-adrenergic	
		Beta-1	Beta-2
Inima		Cardio-accelerație. Mărirea forței de contracție	
Vasele sanguine	Constricție (în piele și viscere)		Dilatare (în mușchii scheletici)
Mușchiul neted bronșic	Constricție		Relaxare
Mușchiul scheletic			Glicogenoliză
Ficatul			Glicogenoliză
Țesutul adipos		Mobilizarea acizilor grași liberi	
Eozinofilele			Eozinopenie
AMP-c tisular	Descreștere	Creștere	Creștere

TABELUL 55

Proprietăți ale unor subtipuri beta-receptoare

Subtip	Efect	Acțiune farmacologică a unor medicamente	
		Sinergică	Antagonistă
Beta-1	Cardiac, inotrop și cronotrop Lipoliză	Isoproterenol Noradrenalină	Propranolol Practolol
Beta-2	Relaxarea mușchiului neted bronșic, vascular și uterin Glicogenoliză	Isoproterenol Adrenalină Salbutamol Isoetarină	Propranolol Butoxamină

lent beta-2 induce relaxarea mușchiului neted bronșiolar (bronhodilatare) și a peretelui vascular (vasodilatare). Activează complexul beta receptor-adenilciclază și catalizează producerea de AMP-c și ATP. Stimulează însă în proporție aproximativ egală și receptorii alfa. Se injectează s.c. 0,2 — 0,3 ml soluție apoasă 1 : 1 000 la copil și 0,05 — 0,1 ml la sugar. După 20 de minute doza poate fi repetată. Suspensia de triglicolat de epinefrină (Sus-Phrine) 1 : 200 în doză de 0,05 — 1 ml produce o bronhodilatație mai susținută decît adrenalina în soluție apoasă. Noradrenalina nu este indicată, fiind un stimulator alfa-adrenergic predominant. *Izoproterenolul*, de asemenea cu structură catecolaminică, este „cel mai popular“ bronhodilator (tabelul 56). Se folosește ca soluție 1 : 200 pentru inhalație sau în aerosoli, 5 pic. la 1 ml soluție salină sau 0,075—0,125 mg pe inhalație. Începutul acțiunii este rapid, simptomele ameliorîndu-se vizibil. Este utilizabil și la domiciliu, dar avînd efecte stimulatoare atît beta-2 cît și beta-1-adrenergice produce, pe lîngă bronhodilatare, și efecte cardiovasculare puternice. În prezent este folosită o gamă foarte largă de bronhodilatatoare beta-adrenergice. Isoetarina are ca și izoproterenolul structură catecolaminică, dar acțiunea bronhodilatoare este de 10 ori mai redusă decît a izoproterenolului și activitatea cardiovasculară de 300 de ori mai redusă. Din clasa resorcinolilor (în care catecolul din isoproterenol este înlocuit cu resorcinol) cel mai folosit este metaproterenolul sau orciprenalina (Alupent, Astmopent). Este de 10 — 40 ori mai puțin activ decît isoproterenolul dar are o durată mai lungă de acțiune. Se folosește în nebulizări, oral sau injectabil. Posologie: din fiola de 1 ml cu 0,5 mg se injectează la copii 1/2—1 fiolă, la sugari 0,2 — 0,3 ml i.m., s.c., eventual (lent) i.v.; Pentru terapia de durată a astmului — Alupent tablete — cîte 1/2 tabletă la copii și 1/4 tabletă la sugari de 4 ori pe zi; Alupent soluție 2% pentru tratamentul crizei de astm 5 — 10 inhalații cu ajutorul aparatelor electrice de aerosoli și soluție 5%, 5 inhalații, cu

TABELUL 56

Medicamente cu acţiune bronhodilatatoare

Clasa şi/sau structura	Medicament	Particularităţi
Agenţi adrenergici cu structură catecolaminică	Isoproterenol	Acţiune rapidă după inhalare; uşor de manipulat; efecte cardiovasculare puternice şi nedorite
	Adrenalină	Stimulare alfa şi beta aproximativ egală
	Noradrenalină	Stimulare alfa şi beta, predominant alfa
	Isoetarină	Bronhodilatator de 10 ori mai slab dar cu activitate cardiovasculară de 300 ori mai mică
Resorcinoli	Metaproterenol (orciprenalină, Alupent)	Durată mai lungă de acţiune; 10—40 ori mai puţin activă decît isoproterenolul
	Terbutalina	Acţiune relativ îndelungată; efecte laterale minime de tip beta-1
Saligenine	Salbutamol	Cel mai bine studiat; activitate predominant beta-2
	Saligenin Salmefamol	Folosite la copii; acţiune mai îndelungată; beta-2 sinergic; fără efecte laterale
Sulfonanilide	Soterenol	Acţiune adrenergică sinergică potentă atît alfa cît şi beta
Quinolone	Quinprenalina	Intrare lentă în acţiune dar excepţional de prelungită
Tetrahidroisoquinolin	Tetrahidroisoquinolin	Acţiune mai lungă şi efecte vasculare de 5 ori mai mici decît isoproterenolul
Rimiterol	Rimiterol	Activitate beta-1 şi beta-2, predominant beta-2; în inhalaţie, acţiune mai lungă decît isoproterenolul şi mai scurtă decît salbutamolul (comparabilă cu orciprenalina).

pulverizatoare manuale; folosind Alupent Dosier Aerosol este suficientă o singură inhalaţie care la nevoie poate fi repetată. Terbutalina este un alt resorcinol cu durată lungă de acţiune şi efecte minime de tip beta-1. Medicamentele din clasa saligeninelor au acţiune mai redusă asupra receptorilor beta-1 decît asupra activităţii beta-2. Cel mai bine studiat este Salbutamolul care, administrat oral în doză de 2 — 5 mg, produce bronhodilatare în 15 min şi are efect maxim după 1—2 ore. Prin inhalaţie, în doză de 100 — 200 μg se produce bronhodilataţie semnificativă, imediată şi persistentă cîteva ore. La copii se folosesc Saligenin sau Salmefamol cu acţiune beta-2 agonistă eficientă şi fără efecte adverse. Din clasa sulfonanilidelor, Soterenolul are potenţă stimulantă adrenergică dar stimulează atît beta cît şi alfa receptorii. Quinolonele (Quinprenalina) oral, parenteral sau în aerosoli intră lent în acţiune dar durata eficienţei este foarte lungă. Tetrahidroizoquinolinele au acţiune mai îndelungată decît isoproterenolul şi efecte vasculare de 5 ori mai reduse. Dintre agenţii nou folosiţi, Rimiterolul are activitate mai mare asupra beta-2 receptorilor decît asupra beta-1 receptorilor şi acţiune mai lungă în inhalaţie decît isoproterenolul dar mai scurtă decît salbutamolul. Efectele sînt comparabile cu ale orciprenalinei. *Teofilina* sub formă de aminofilină (Miofilin, Eufilin) cu 85% teofilină şi 15% etilendiamină se administrează atunci cînd răspunsul la adrenalină şi isoproterenol a fost nesatisfăcător. Se recomandă o doză de 4 mg/kg. corp i.v. lent (5—15 minute; nu mai rapid de 25 mg/min.), cu condiţia ca bolnavul să nu mai fi primit teofilină în ultimele 8 ore, după care se continuă oral cu 3 mg/kg. corp la 6 — 8 ore, în tablete sau soluţie.

Tratamentul stării de rău astmatic este complex şi intensiv cuprinzînd: oxigenoterapia; bronhodilatatoarele sistemice şi în aerosoli, nebulizarea fiind urmată de umidificare şi drenaj postural; hidratare (soluţii hidroelectrolitice) şi soluţii alcaline; corticoizi i.v.; ventilaţie mecanică. *Oxigenul* se administrează pe sondă nazală sau cu masca, alegîndu-se metoda cea mai bine tolerată. Este indicat chiar cînd pCO_2 este crescută, dar în caz de hipercarbie administrarea se face continuu şi nu intermitent, cu un debit de 2 — 3 l/min. *Bronhodilatatoarele* se vor administra i.v. sau în nebulizări. Intravenos se foloseşte aminofilina 4 mg/kg. corp lent în 30 minute, repetat la 4 ore sau în formele foarte severe isoproterenol, 0,5 mg Isuprel în 50 ml soluţie diluantă, luînd startul cu o doză iniţială de 0,1 µg/kg. corp/min şi continuînd cu 0,1 µg/kg. corp/min. la fiecare 15 minute. Nebulizarea cu aerosoli simpaticomimetici va fi urmată de umidificare şi drenaj postural. *Hidratarea* se face pe cale venoasă timp de 2 1/2 ore cu glucoză 5% şi soluţii electrolitice. Ulterior se va supraveghea increta orală corespunzătoare de lichide. Ca soluţie *alcalină* se foloseşte bicarbonatul de sodiu 8,4%, calculînd doza după formula clasică: BE × 0,3 × Gr. (kg) = nr. ml, în perfuzie de 20 — 30 min., după prealabila diluare 1 : 1, sau în doză standard de 1 — 3 mEq/kg. corp, la fiecare 4—6 ore, pînă la corectarea acidozei metabolice. *Corticosteroizii* se administrează i.v. sub formă de hemisuccinat de hidrocortizon 100 — 250 mg la 4—6 ore sau hemisuccinat de metilprednisolon (Urbason, Solu-Medrol) 2 mg/kg. corp la fiecare 4—6 ore. Ulterior (după depăşirea perioadei critice) se continuă cu prednison 1 — 2 mg/kg. corp/zi oral, pînă la amendarea simptomelor, cînd terapia steroidă este întreruptă brusc. *Ventilaţia mecanică* prin intubaţie nazotraheală este indicată cînd paO_2 scade sub 50 mmHg, $paCO_2$ creşte peste 65 mmHg, cianoza se menţine în atmosferă de 40% oxigen şi starea constienţei şi răspunsul la stimulii dureroşi sînt depresate. Se foloseşte ventilatorul Bird-Mark 8. *Sedarea* bolnavului chiar cu cloral hidrat este hazardată dacă copilul nu este monitorizat, iar *antibioticele* nu vor fi administrate de rutină. *Eficienţa* tratamentului va fi evaluată nu numai după evoluţia clinică ci şi în funcţie de ameliorarea pH, pO_2 şi pCO_2 arterial. *Monitorizarea* este extrem de utilă.

Îngrijirile astmaticului între crize. Se vor face eforturi de identificare a alergenelor prin teste adecvate şi evitarea agenţilor cauzali. Hipo(de)sensibilizarea va fi încercată la copiii mari. Profilaxia cu cromoglicat disodic (Cromolyn sodium, Intal, Aarane) nu reprezintă procedura de elecţie în astmul copilăriei. Acest cromon sintetic poate preveni eliberarea mediatorilor indusă antigenic dar nu este antagonist al acestor mediatori, nu interferează sinteza anticorpilor, nu previne fixarea IgE pe mastocite şi nu are activitate antiinflamatorie. Se foloseşte în inhalaţie, în doză de 20 mg (o capsulă) pe zi, divizat în 4, la copilul mare. Rezultatele sînt condiţionate de corectitudinea diagnosticului şi comportarea bolnavului. De mare perspectivă se anunţă terapia de durată cu *corticosteroizi în aerosoli* cu acţiune topică exclusivă, fără interferarea axului hipofizosuprarenal. Se foloseşte la copiii mari Beclometazon dipropionat în doză start de 100 µg (2 pufăituri) de 3 ori pe zi, doză ce poate fi crescută la 400 µg sau chiar mai mult. Terapia *corticosteroidă orală*, pe perioade lungi nu este necesară şi poate aduce prejudicii. Se poate însă indica în cure discontinui, folosind la copilul mare (cu vîrstă în jur de 12 ani) următoarea schemă: prima zi 60 mg; a doua zi 40 mg; a treia zi 20 mg; a patra zi 10 mg; apoi 20 mg la doua zile într-o singură priză dimineaţa la ora 8 („imită“ ritmul circadian al secreţiei endogene). Administrarea se continuă îndelungat, scăzînd doza discontinuu pînă la 5 mg/doză la 10—14 zile interval. *Tratamentul antihistaminic* a dat rezultate mai puţin bune decît era de aşteptat. Există o mare varietate de medicamente, mai frecvent folosite fiind fenotiazina (Romergan, Phenergan, Promethazine) 1 mg/kg. corp/zi, în 3 prize, folosită în boala cronică, cu acţiune concomitentă antiemetică şi sedativă marcată; difenhidramina (Benadryl) 5 mg/kg. corp/zi în 3 — 4 prize; feniramina 0,01 — 0,06 g/zi în funcţie de vîrstă (doză divizată) şi clorfeniramina 0,35 mg/kg. corp/zi în 3—4 prize folosită în boala cronică, cu avantajul unei sedări minime. *Tranchilizantele* (Diazepam) pot fi necesare pentru înlăturarea tensiunii emoţionale iar crearea unui „climat" propice este indispensabilă. *Imunoglobulina* normală (standard) are efecte îndoielnice. Cu rezultate discutate au fost folosite *vaccinurile polimicrobiene* iar preparatul *Histaglobine* poate fi util.

Evoluţie şi prognostic. Deşi boala are prognostic mai bun la copil decît la adult, în formele cu obstrucţie respiratorie de la moderată la severă există dovezi de hiperinflaţie persistentă iar posibilitatea instalării unei disabilităţi severe cardiopulmonare, în timp, nu poate fi exclusă[1]. Copilul poate avea crize luni sau ani dar frecvenţa crizelor este mai mare în primul an de la debut, boala putînd interfera potenţial dezvoltarea normală. În ciuda acestor particularităţi, astmul infantil poate fi controlat, existînd tendinţa de vindecare spontană [2] la pubertate. Pe un lot semnificativ, cazurile cu debut sub vîrsta de 13 ani, urmărite pînă la vîrsta de 20 ani au evoluat astfel: 30% au devenit asimptomatice 20% libere de simptome în absenţa expunerii la alergene, 21% fără astm dar cu alte manifestări atopice, 15% cu simptome uşoare şi *wheezing* provocat de infecţii respiratorii uşoare şi 11% cu simptome semnificative. 2,4% au murit, dar numai în mai puţin de 1% cauza decesului a fost în mod cert astmul (F.M. Rackermann).

În ultimii 25—30 de ani rata morbidităţii şi mortalităţii a crescut real [3] sau ca urmare a depistării şi stabilirii exacte a diagnosticului.

Astmul „cronic" se poate solda cu invaliditate organică (torace „în butoi", emfizem etc.) şi/sau psihică şi necesită *recuperare în centre specializate.* La bolnavii cu astm bronşic intractabil care sînt internaţi de 4—5 ori pe an este avantajoasă reabilitarea (recuperarea) instituţională de lungă durată într-un spital de convalescenţi cu nu mai mult de 80 de paturi. La internare se efectuează: anamneza amănunţită, examenul fizic complet, datele sociale, datele antropometrice radiografia pulmonară (faţă şi profil), radiografia sinusurilor feţei, IDR la PPD, sumar de urină, hemogramă completă, VSH, examenul secreţiilor nazale şi bronşice (inclusiv pentru eozinofile). La bolnavii cu susceptibilitate crescută la infecţii se practică, în plus, testul sudorii, NBT şi imunelectroforeza. Se efectuează teste cutanate de alergie şi, eventual, teste de provocare prin inhalaţie. Ulterior se efectuează probele funcţionale respiratorii [4] (testele se repetă după 6 luni). Este indicată evaluarea psihometrică completă. În aceste spitale trebuie să existe şcoală. Durata minimă de spitalizare este de 3 luni (mai bine 1 an) în care timp se face terapie cu medicamente [5]; desensibilizări, terapie inhalatorie, fizioterapie şi exerciţii de respiraţie, terapie recreaţională şi ocupaţională. [1]

---

[1] Cu cît debutul este mai precoce, cu atît boala este mai gravă. „Continuitatea" simptomelor (tuse nocturnă, „gîfîire", *wheezing* provocat de *stress*) este indiciu mai sigur de boală severă decît crizele ocazionale (de scurtă durată, declanşate de alergene cunoscute), separate între ele de perioade fără simptome.

[2] Autori mai puţin optimişti consideră, totuşi, că nu există evidenţă certă asupra vindecării astmului şi reevaluează vechiul adagiu „odată astmatic, totdeauna astmatic", omologînd „vindecarea" cu controlarea bolii ca o stare „fără simptome".

[3] Creşterea gradului de poluare?

[4] S-a demonstrat că majoritatea copiilor au mai mult hiperinflaţie decît emfizem ireversibil şi răspund la bronhodilatatoare.

[5] Nu se va administra prednison decît dacă timp de 1 an bolnavul nu a răspuns la alte medicamente.

BRONŞIOLITA ACUTĂ

Este un sindrom respirator bronşiolar acut de tip *obstructiv* („bronhopneumopatie obstructivă acută"), semnalat în primii 2 ani de viaţă, cu un vîrf de incidenţă la 6 luni. Prezintă o mare gravitate în primele luni de viaţă, reprezentînd la sugar, una dintre cele mai frecvente cauze de spitalizare pentru boli severe.

Etiologie. Este o boală virală cu incidenţă mai mare iarna şi în primele luni de primăvară, sporadică sau epidemică. În 50% din cazuri agentul etiologic este virusul sinciţial respirator. În rest, parainfluenţa (paragripal) 3, agentul Eaton *(mycoplasma pneumoniae)*, adenovirusurile. Nu există probe concludente că bacteriile ar putea produce primitiv această boală.

Fiziopatologic, cele mai importante tulburări sînt determinate de obstrucţia bronşiolară, consecinţă fie a edemului, fie a constricţiei, fie a ambelor procese. Circulaţia aerului în plămîni este profund afectată la copiii mici, chiar dacă strîmtorarea calibrului bronşiolar nu pare prea importantă, deoarece rezistenţa întîmpinată de fluxul de aer este invers proporţională cu raza. Rezistenţa la fluxul aerului prin bronşiole este crescută atît în inspiraţie, cît şi în expiraţie, dar creşterea este relativ mai mare în expiraţie (dispnee expiratorie). Obstrucţia bronşiolară parţială determină producerea emfizemului (printr-un mecanism de supapă). În obstrucţiile complete, aerul acumulat substenotic se resoarbe, producîndu-se atelectazii. Tulburarea schimburilor gazoase duce la apariţia hipoxiei şi hipercarbiei. În formele medii de boală, alveolele vecine, neafectate de obstrucţia bronşiolelor compensează deficitul ventilator şi înlătură producerea hipoxemiei şi hipercarbiei. Cînd teritoriile afectate sînt întinse, se ajunge la acidoză respiratorie.

Biologic, se întîlnesc următoarele perturbări ale mecanicii ventilatorii şi ale schimburilor gazoase: *raportul* dintre durata inspiraţiei şi durata expiraţiei mai puţin net şi mai puţin constant modificat în favoarea expiraţiei decît s-a apreciat clinic; *rezistenţa elastică* pulmonară foarte crescută; *complianţa* mult scăzută (clinic, depune mărturie tirajul inspirator; adaptarea la scăderea complianţei se face prin tahipnee, dar creşterea ventilaţiei totale ţine în cea mai mare parte de o mai bună ventilare numai a spaţiului mort, în timp ce hipoventilaţia alveolară persistă sau se agravează; astfel, consumul de oxigen la periferie creşte, iar necesităţile de oxigen sînt din ce în ce mai mari). Rezultatul va fi anoxia, hipercapnia şi *acidoza* (iniţial gazoasă, apoi mixtă).

Simptomele clinice. **Forma emfizematoasă** sau **astmatiformă** (cea mai frecventă) prezintă febră, anorexie, insuficienţă respiratorie progresivă (tahipnee de 60—80 respiraţii/min., dispnee, sete de aer, cianoză, bătăi ale aripilor nasului, tiraj inter- şi subcostal, distensie mare a plămînilor, tuse chinuitoare) care poate fi foarte severă, după cîteva ore de evoluţie. Se asociază vărsături, meteorism abdominal şi — rareori — diaree. Ficatul şi splina se palpează în mai multe cazuri sub rebord, mai mult prin coborîrea diafragmului decît prin hipertrofie. La examenul fizic pulmonar: raluri fine, diseminate, mai numeroase la sfîrşitul inspiraţiei şi începutul expiraţiei. Expiraţia poate fi prelungită, cu *wheezing* (corespunzător bronhioloconstricţiei). Respiraţia este abia perceptibilă în cazuri severe, cu obstrucţie completă. Este o pneumopatie acută obstructivă. După vîrsta de 1 an este descrisă uneori ca „bronşită" astmatiformă.

---

[1] Spitalele de convalescenţi vor funcţiona în imediata apropiere a unui spital de Pediatrie care va prelua cele mai multe dintre sarcinile de investigaţie şi tratament; astfel se reduce considerabil preţul de cost.

Radiologic, hiperinflaţia plămînilor se traduce prin hiperclaritatea bazelor pulmonare, în contrast cu umbrirea discretă şi difuză a vîrfurilor şi creşterea diametrului anteroposterior în imaginile de profil. Trama interstiţială este accentuată. Există bilateral opacităţi hiliobazale. Pe acest fond se profilează în 1/3 din cazuri opacităţi diseminate care sînt atelectazii secundare obstrucţiei sau fenomenelor inflamatorii alveolare. Diferenţierea de focarele bronhopneumonice este dificilă, aceasta din urmă neputînd fi exclusă prin examenul radiologic.

Examenul de laborator arată leucopenie prin limfopenie. Culturile nazofaringiene pun în evidenţă agentul etiologic, dar acestea nu sînt examene de rutină.

Evoluţie. Boala este de cele mai multe ori benignă şi *se vindecă* în 7—8 zile. La sugarii mai mici de 4 luni se poate totuşi *agrava progresiv* sau în cîteva ore (copilul devine bradipneic, are „sete“ de aer, ţine capul pe spate şi are mişcări de pistonare ale limbii sau deschide gura ca un „bot de peşte“, cianoza se intensifică, hipersudaţia este importantă şi difuză, motilitatea spontană şi reflexele arhaice dispar, pulsul se încetineşte, şi moartea poate surveni rapid, fie prin oprirea inimii, fie printr-o stare de comă pseudoencefalitică. În sfîrşit, boala se poate *complica* prin suprainfecţie pulmonară bacteriană, căpătînd aspectul unei bronhopneumonii „clasice“.

Forma edematoasă poate fi precedată şi ea de un prodrom rinofaringian necaracteristic, după care se produce hipertermie (40°) şi tuse penibilă, spastică, chinuitoare. *Dispneea* este intensă (cu polipnee 80—100 respiraţii/min.), se observă bătăi ale aripilor nasului, tiraj foarte intens supra- şi substernal, cianoză mai mult sau mai puţin accentuată, tahicardie, hepatomegalie. La sugarii mici, apare la gură o *serozitate spumoasă*, uneori foarte abundentă. Respiraţia este barbotată, gîlgîită, se aude de la distanţă. La palpaţie se percep vibraţii mari, repartizate difuz pe tot toracele, la ascultaţie, raluri difuze, de calibru mare.

Radiologic, se notează diminuarea difuză a transparenţei pulmonare, mai accentuată la vîrfuri. Umbrele hilare sînt accentuate, trama interstiţială vizibilă, în special hiliobazal. Se adaugă uneori opacităţi fine, şterse, rău delimitate, situate variabil, în special în zonele medii, sau tulburări de ventilaţie sistematizate segmentar (atelectazii). *Evoluţia* bolii este agravată de starea generală „toxică“, sindromul cardiovascular (miocardită virală?! concomitentă, insuficienţă coronariană acută, cord pulmonar sau insuficienţă circulatorie periferică), sindromul neurologic (agitaţie pînă la convulsii; somnolenţă pînă la comă de tip encefalitic), modificările permeabilităţii capilare (extravazarea hematiilor, hemoragii în suprafaţă), ileus dinamic (toxic, prin dereglări neurovegetative, prin colaps sau prin hipokaliemie) şi vărsături („în zaţ de cafea“).

Prognosticul. Perioada cea mai critică a bolii este în primele 48—72 de ore de la debutul tusei şi dispneei. Moartea poate surveni prin apnee prelungită, deshidratare acută şi tulburări ale echilibrului acido-bazic, complicaţii bacteriene (bronhopneumonie, otită medie etc.), mai frecvent în forma edematoasă decît în cea astmatiformă, ultima avînd un prognostic mai bun.

Tratamentul: v. Tratamentul pneumoniilor.

PNEUMONIA INTERSTIŢIALĂ ACUTĂ, VIROTICĂ

Pneumonia interstiţială acută sau pneumonia atipică face parte dintr-un *grup* de pneumopatii acute *nebacteriene*, cu debut brusc, tuse, simptome funcţionale moderate (cu excepţia unor forme ale sugarului), semne fizice reduse sau absente şi infiltraţii pulmonare cu caracter interstiţial.

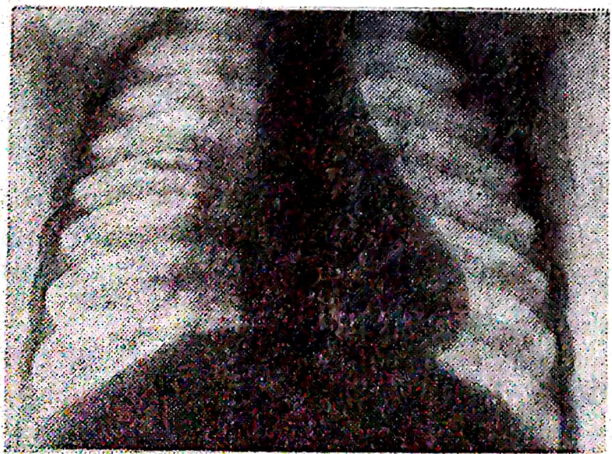
Etiologia. Incidenţa este mai mare în lunile de iarnă. La copilul mare agentul etiologic este *Mycoplasma pneumoniae* (agentul Eaton). La sugar sînt incriminate virusul sinciţial respirator, virusul gripal, (influenţa) A şi B, paragripal (parainfluenţa) 3, adenovirusurile, rickettsiile etc.

Clinic, perioada de incubaţie se apreciază la 1—3 săptămîni (în medie 12—14 zile). Debutul este insidios, cu febră, anorexie, cefalee, curbatură. În perioada de stare, simptomele principale sînt *tusea* şi *durerea toracică*. Tusea este iniţial uscată, devenind ulterior umedă, productivă, cu striuri de sînge. Cefaleea este prezentă la copiii mari. Febra este intermitentă, scăzînd *in lisis* după 4—14 zile. Frecvenţa respiratorie este moderat accelerată sau normală. Rareori se notează dispnee şi cianoză.

Examenele de laborator. Numărul de leucocite este în limite normale. Sînt prezente aglutininele la rece în titru crescut şi aglutinarea streptococului MG nehemolitic. Din faringe poate fi identificată *Mycoplasma pneumoniae* sau alt agent etiologic.

Examenul radiologic (fig. 53) este caracteristic: tramă interstiţială accentuată, opacităţi peribronhovasculare hilifuge (hiliobazale), cu aspect „pieptănat" sau opacităţi şterse, rău delimitate, cu aspect vătuit. Imaginile asociate sînt: atelectazii parcelare, emfizem difuz bazal sau retrosternal, uneori cu hernie în mediastin. Aspectele buloase şi pseudogranulice sînt cu mult mai rare.

Fig. 53. Pneumonie acută interstiţială. Desen interstiţial peribronhovascular accentuat, predominant în hilul drept.



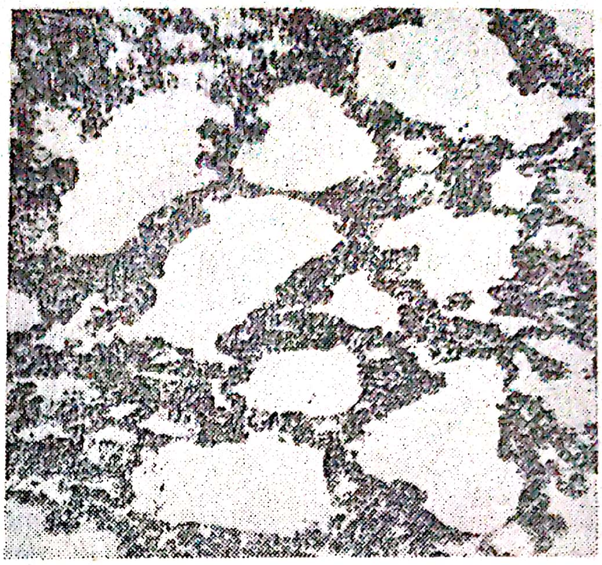


Fig. 54. Pneumonie acută interstiţială. Aspect histopatologic: septurile interalveolare sînt mult îngroşate; hipercelularitate; lumenul alveolar este liber; alveolele au diferite dimensiuni (D. Pietraru).

Examenul anatomopatologic (fig. 54): arii inflamatorii interstiţiale discrete, circumscrise, multiple sau extensive (generalizate); mici focare nodulare asemănătoare granuliei; atelectazii şi zone de emfizem; zone de exsudat pleural.

Tratamentul: v. Tratamentul pneumoniilor.

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Forma lobară apare după vîrsta de 2—3 ani (mai frecvent la copilul mare) şi are o evoluţie ciclică (deşi nu tot atît de netă ca la adult). Forma segmentară se semnalează la orice vîrstă, iar forma nesistematizată (bronhopneumonia) survine exclusiv la sugar şi copilul mic, fiind precedată, în mod obişnuit, de prodroame virale.

Pneumonia lobară şi pneumonia segmentară pneumococică

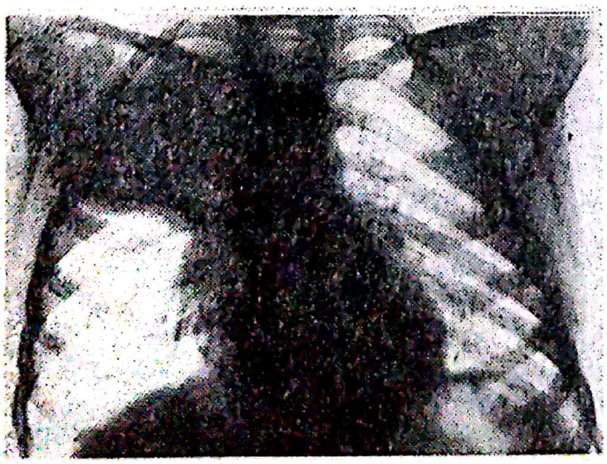
Etiologia. Anotimpul rece, bolile alergizante recente, iritaţiile mucoasei respiratorii, debilitatea fizică etc., sînt principalii factori *favorizanţi*. Agentul etiologic *determinant* este pneumococul.

Clinic, debutul este brusc, dar nu atît de solemn ca la adult, cu febră, frison, cefalee, vărsături; tahipneea şi tusea uscată ne îndreaptă atenţia spre o afecţiune pulmonară. Debutul, cu durere abdominală (pseudoapendicită) sau sindrom meningean, poate fi înşelător. Junghiul toracic poate lipsi la copil şi, în special, la sugar sau nu este tipic. În *perioada de stare* (după 2—4 zile de la debut) se precizează semnele funcţionale şi fizice. Febra (39—40°C) se menţine în platou, cu oscilaţii nu mai mari de 0,5°. După încă 5—8 zile febra scade rareori în criză (cu 3°C în 12 ore) şi mai frecvent progresiv. Tahicardia (120—140 bătăi/min.), oliguria (cu urini rare, închise la culoare, cu albumină în cantitate mică, uraţi şi fosfaţi în cantitate mare şi sărace în cloruri) completează tabloul.

Examenul fizic pulmonar notează: submatitate sau matitate limitată, corespunzînd focarului de condensare, scodism subclavicular (paralezional), exagerarea vibraţiilor, suflu tubar inspirator, raluri crepitante la sfîrşitul inspiraţiei. Ficatul este moderat mărit şi sensibil. Herpesul labial este frecvent la debut sau în perioada de stare (la copilul mai mare). *Radiologic* (fig. 55, 56 şi 57 A şi B), opacitate omogenă, triunghiulară, cu vîrful la hil (triunghiul Weil şi Mouriquand), limitată lobar sau zonal (segmentar).

Paraclinic, leucocitoză cu polinucleoză şi aneozinofilie.

Fig. 55. Pneumonie lobară dreaptă; aspect radiografic.



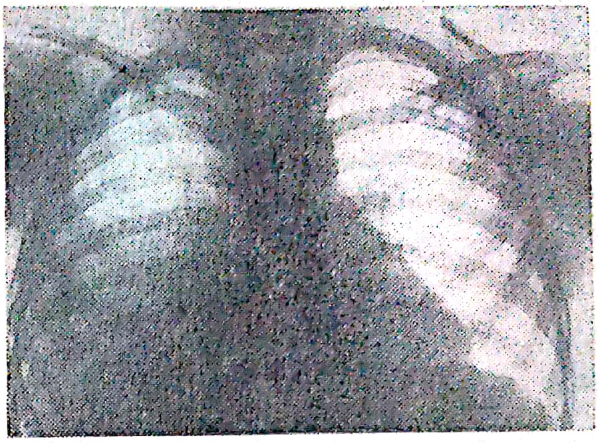
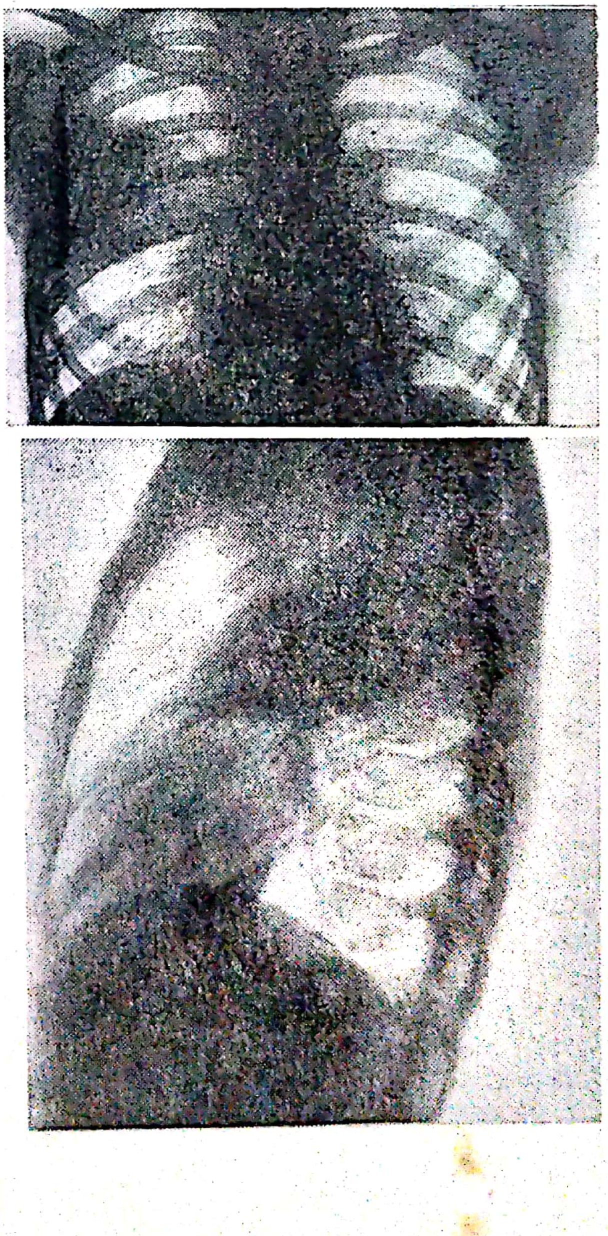


Fig. 56. Pneumonie bazală dreaptă; aspect radiografic.

Fig. 57. Pneumonie segmentară; aspect radiografic. A — Opacitate omogenă. triunghiulară, situată în treimea medie a plămînului drept. B — Proiecţie de profil: este vizibilă localizarea procesului pneumonic în lobul mediu.



Forme clinice. După localizare, pneumoniile pot fi: centrală, apicală, zonală (segmentară) inferioară etc.; după evoluţie: abortivă, prelungită; după simptomele clinice: abdominală sau pseudo-apendiculară, cerebrală sau meningitică, tifoidă, silenţioasă.

Complicaţii : pleurezie para- sau metapneumonică, abces pulmonar, miocardită, pericardită purulentă, nefrită intrainfecţioasă, subicter şi, mai rar, encefalită.

Tratament : v. Tratamentul pneumoniilor.

Pneumonia lobulară
(bronhopneumonia)

Este individualizată de componenta bronşică (exsudat purulent în bronhii), de distribuţia lobulară, de unele particularităţi fiziopatologice, precum şi de vîrsta la care acestea apar.

Etiologia. Vîrsta mică, distrofia, prematuritatea, diatezele (exsudativă, alergică etc.), rahitismul, alimentaţia neechilibrată (cantitativ şi calitativ, inclusiv aportul redus de vitamine), bolile anergizante (rujeolă, tuse convulsivă, gripă), aspirarea unor lichide (în special la nou-născuţi) favorizează apariţia bolii. Agentul etiologic determinant este un germene bacterian. Infecţia bacteriană este „pregătită“ în cele mai multe cazuri, de o infecţie virală.

Anatomie patologică : alveolită (fig. 58); noduli peribronşici (Charcot).

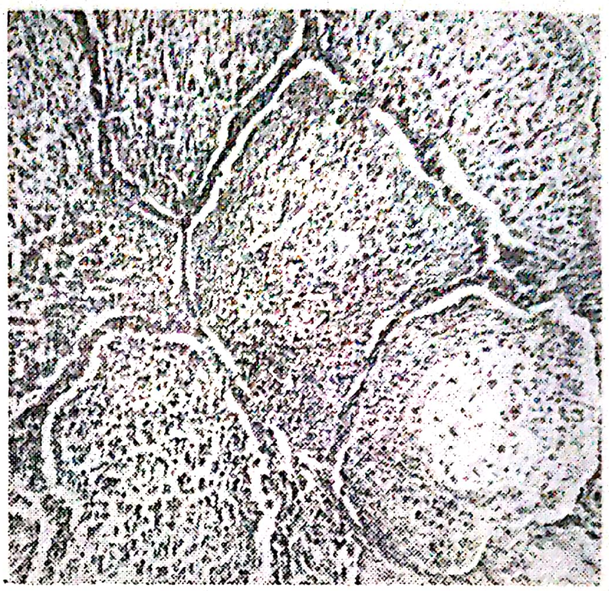


Fig. 58. Bronhopneumonie. Aspect histopatologic: alveolele au lumenul ocupat de un exsudat inflamator abundent; numeroase leucocite (D. Pietraru).

Clinic, boala este precedată, cu cîteva zile mai înainte, de prodroame cu caracter viral (coriză, tuse uscată, obstrucţie nazală, tuse spastică, febră moderată, agitaţie, anorexie), ca într-o infecţie banală a căilor respiratorii superioare. După acest scurt episod prodromal, debutul este marcat de hipertermie (39–40°C), agitaţie, anxietate, tulburări respiratorii. Pot surveni convulsii tonicoclonice generalizate. În perioada de stare, tulburările funcţionale devin foarte nete: tahipnee, cu dispnee *expiratorie* moderată (expir scurt, contrar astmului) şi amplitudine mică (tendinţă la superficializarea respiraţiei), sete de aer moderată, pînă la severă, geamăt expirator, bătăi ale aripilor nasului şi tiraj, tahicardie. Tusea este frecventă, spastică, uscată, sacadată, „moniliformă“, chinuitoare; poate lipsi la debut. Cianoza este discretă, circumorală sau lipseşte complet. Probele funcţionale încep să aibă deviaţii importante de la normal. Desaturarea în O_2 a sîngelui arterial este încă mică, dar tensiunea O_2 (paO_2) este mult scăzută (desaturarea în O_2 a sîngelui arterial provine din decalajul alveoloarterial al tensiunii O_2). Caracteristic este faptul că nu există retenţie de CO_2, iar pCO_2 este scăzută (ca urmare a excitării hipoxice a centrilor respiratori). Ventilaţia maximă pe minut este crescută iar cantitatea de aer pe o inspiraţie, scăzută. Tahipneea duce la superficializarea inspiraţiei, schimbările gazoase avînd astfel o eficienţă redusă. Prin oscilaţiile mari de presiune este intens vehiculat numai aerul din spaţiul mort. La examenul fizic, modificările stetacustice devin nete, fiind concordante cu sindromul funcţional: torace destins, zone de submatitate, în special în formele segmentare („pseudolobare”), diminuarea murmurului vezicular, respiraţie suflantă, corespunzînd zonei de condensare, bronhofonie, raluri subcrepitante, fine, în ploaie, cu focar unic sau multiplu, fugace, apărînd şi dispărînd la intervale scurte. Distensia abdominală este frecventă, reflectînd distensia gastrică (aerofagie) sau ileusul paralitic. Ficatul este mare (insuficienţă cardiacă) sau coborît. Redoarea cefei (meningismul) poate surveni chiar în absenţa unei complicaţii meningiene, mai frecvent atunci cînd este implicat lobul superior drept. Ocazional, sugarul poate fi uşor icteric sau se notează numai urobilinogen urinar crescut.

Examenul radiologic confirmă existenţa condensărilor bronhoalveolare, realizînd una din formele radiologice clasice.

Forma paravertebrală se caracterizează radiologic prin imagini paravertebrale bilaterale, neomogene, rezultate din confluarea a numeroase opacităţi macronodulare cu volum, formă şi intensitate variate. Apare mai frecvent la nou-născuţi, prematuri, distrofici şi sugari în primele luni de viaţă, apariţia acestei forme fiind favorizată de postură şi de incompleta ventilare a regiunilor paravertebrale.

Forma cu focare macronodulare diseminate sau multiple (fig. 59) se manifestă prin opacităţi cu dimensiuni variate, rotunde sau neregulate, dispuse izolat, uni- sau bilateral. Este considerată forma reactivă (caracteristică) a sugarului.

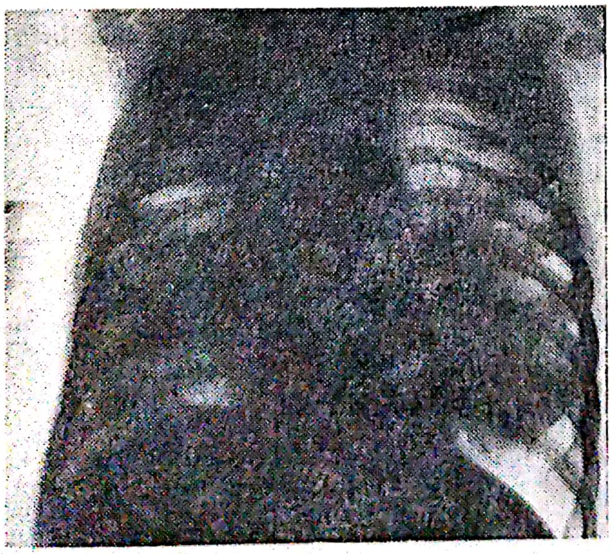


Fig. 59. Bronhopneumonie cu focare macronodulare; aspect radiografic.

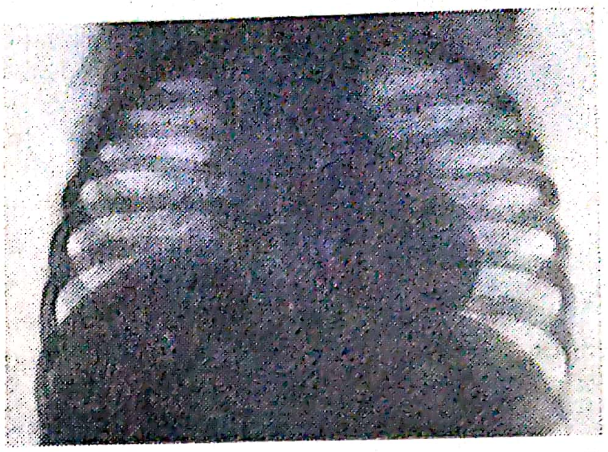


Fig. 60. Bronhopneumonie micronodulară diseminată; aspect radiografic.

Forma micronodulară diseminată (fig. 60) sau pseudogranulică creează dificultăţi de diagnostic diferenţial cu tuberculoza hematogenă, dar repartizarea (distribuţia) opacităţilor mai mult hilar şi paravertebral, regiunile costale fiind indemne, pledează în favoarea bronhopneumoniei.

Forma hilio-bazală se prezintă sub forma unor focare congestive, prost delimitate, neomogene, ocupînd regiunile hilare şi paracardiace pînă în unghiurile cardiofrenice care se opacifică. Pune probleme de diagnostic diferenţial cu pneumonia interstiţială, putînd fi o complicaţie a acesteia din urmă.

Forma segmentară, „pseudolobară“ se întîlneşte la sugarul mai mare de 6 luni, la care bronhopneumonia poate realiza o opacitate triunghiulară, zonală (segmentară), bine delimitată, omogenă, mai mult sau mai puţin intensă (uneori similară cu a cordului). Necesită diferenţierea de pneumonia francă lobară (apare la vîrste mai mari, are evoluţie ciclică şi curbă termică particulare), de infiltratele segmentare tuberculoase (probe biologice pozitive, evoluţie de lungă durată) şi de atelectazii, mai puţin opace, cu caracter retractil vizibil la scizură (care devine convexă), la nivelul spaţiilor intercostale („pensate“) sau al mediastinului (tracţionat).

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe baza simptomelor clinice (concordanţă deplină între sindromul funcţional şi cel stetacustic, acesta din urmă traducînd existenţa focarelor de condensare pulmonară prin prezenţa respiraţiei suflante, a bronhofoniei şi a ralurilor subcrepitante fine, „în ploaie"). Confirmarea o aduce însă examenul radiologic, care este bogat în semne, aşa cum am văzut.

Diagnosticul diferenţial. Importante probleme de diagnostic diferenţial pun: *bronşiolita acută, pneumonia interstiţială* (săracă în semne fizice, cu un sindrom dispneizant, cu atît mai intens cu cît copilul este mai mic, şi imagine radiologică caracteristică), *stafilococia pleuropulmonară* (stare generală mai alterată, componentă toxică pe prim plan, componentă pleurală lichidiană cvasiconstantă, prezenţa bulelor de emfizem şi eventualitatea accidentelor pleurale de efracţie), precum şi *alte pneumonii bacteriene, lobulare*.

Formele pseudolobare deschid o discuţie, mai mult teoretică, de diagnostic cu *pneumonia francă lobară* (apare după vîrsta de 2—3 ani, are evoluţie clinică particulară). *Astmul* tipic este rar la sugar, iar *dispneele cu caracter astmatiform* se diferenţiază clinic prin: caracterul respiraţiei (expiraţie prelungită), hipersonoritate pulmonară, bogăţia ralurilor şuierătoare etc. *Atelectazia* realizează fenomene de retracţie costală, scizurală sau mediastinală. *Tuberculoza de primoinfecţie* are reacţii biologice pozitive şi caractere radiologice particulare. Infecţiile acute ale căilor respiratorii superioare (rinofaringite, adenoidite, laringite) sau inferioare (bronşite şi traheobronşite) se deosebesc prin: stare generală, sindrom funcţional şi examen pulmonar (fizic şi radiologic).

Tratamentul: v. Tratamentul pneumoniilor.

Evoluţia depinde de gravitatea bolii, de vîrsta şi de starea sugarului (rahitism, distrofie, prematuritate). Printr-un tratament bine condus se obţin vindecări în 5—7 zile (uneori după 2—3 săptămîni).

Prognosticul a fost ameliorat considerabil prin folosirea antibioticelor. *Mortalitatea* a scăzut la sugar de la 20—50% la 3—5%. Prognosticul a fost ameliorat şi *quo ad futurum*, căci incidenţa empiemului şi consecinţele tardive ale acestuia asupra ventilaţiei au scăzut considerabil.

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Este o boală foarte gravă, prin intensitatea sindromului infecţios iniţial şi accidentele (complicaţiile) mecanice (bule extensive, rupturi pleurale etc.).

Etiopatogenia. Boala este mai frecventă în lunile octombrie—mai şi apare la orice vîrstă. Stafilococul auriu (factorul determinant) produce toxine şi enzime variate: *hemolizina*, care produce liza hematiilor; *leucocidina*, care distruge leucocitele umane şi este cauză de degranulaţie şi disrupţie a membranelor; *stafilokinaza*, care produce dizolvarea cheagului prin activarea plasminogenului plasmatic; *coagulaza*, care conlucrează cu factorul plasmatic pentru a produce principiul activ care converteşte fibrinogenul în fibrină şi astfel contribuie la formarea cheagului. Există o strînsă corelaţie între producerea de coagulază şi virulenţă. Stafilococii coagulazo-negativi produc numai rareori o boală severă.

Clinic, se vorbeşte de o „perioadă de incubaţie" (greu de stabilit) cu durata de aproximativ 6—10 zile, apreciată de la contact pînă la apariţia primelor manifestări ale infecţiei („primoinfecţia" stafilococică: pemfigus, piodermită, abcese ale pielii, rinofaringită cu sau fără otită medie). După încă 8 zile (aproximativ 15 zile de la contact), pneumopatia stafilococică debutează *brutal*, cu semne generale grave, sindrom respirator şi tulburări digestive. Sugarul sau copilul este suferind, intoxicat, palid-cenuşiu, refuză alimentaţia. Sindromul *funcţional* respirator este intens: respiraţie rapidă, superficială, tiraj, cianoză, tuse declanşată de schimbarea poziţiei. *Tulburările digestive* sînt precoce: anorexie, vărsături, uneori diaree şi, în special, meteorism abdominal intens şi ireductibil. *Examenul fizic* pulmonar decelează, uneori de la debut, hipersonoritatea unui hemitorace (sau numai subclavicular și în spate) sau matitate localizată și raluri bronșice. *Hepatomegalia* se constituie cu rapiditate. *Abdomenul* este mărit de volum și sonor. *Radioscopia (sau radiografia) pulmonară* poate da o imagine normală, dacă se efectuează foarte precoce, sau desen interstițial accentuat, emfizem funcțional (în special bazal) și, uneori, fină linie pleurală, ca într-o pneumopatie interstițială virală. Ulterior, apar opacități *parenchimatoase*, segmentare, lobare sau chiar ale unui plămîn în întregime, discrete *imagini buloase*, *opacifierea unui sinus costodiafragmatic*, *linie pleurală costală* sau, mai rar, devieri, ale mediastinului. *Radioscopia abdominală* „pe gol“ arată distensia anselor intestinale pline cu gaze, fără lichid. *Hemograma* înregistrează precoce hiperleucocitoză (15 000 elemente/mmc sau mai mult) cu polinucleoză (în jur sau peste 60%) și anemie (în jur de 2 000 000 elem./mm^3 în cazurile grave). Este posibil ca boala să debuteze hematologic cu leucopenie, neutropenie, și prezența de forme tinere (mielocite, metamielocite), și acest aspect este interpretat ca fiind de prognostic rău. *Bacteriologic*, diagnosticul de certitudine îl pune cultivarea stafilococului din *lichidul (seros sau purulent)* provenit din prima puncție pleurală (dacă există reacție pleurală). Puncția pulmonară este contraindicată la sugar, iar examenul bacteriologic al exsudatului faringian este lipsit de valoare pentru diagnosticul etiologic al pneumopatiei stafilococice. De puțin interes practic se bucură de asemenea examenul bacteriologic al urinei, materiilor fecale sau din eventualele leziuni cutanate; VSH este utilă numai pentru aprecierea evoluției. Electroforeza proteinelor serice este neconcludentă. Ionograma plasmatică nu arată modificări la debut, ci numai dacă se produce deshidratare.

Stadii de evoluție și forme clinice. În primele 4—5 zile, boala este *dominată de intensitatea sindromului infecțios* și moartea poate surveni curînd. Odată faza de debut depășită, stafilococia pleuropulmonară evoluează în *mai multe stadii* clinico-radiologice: *pneumonie abcedantă primitivă*, *pneumonie buloasă extensivă* („chisticoemfizematoasă cu focare de pneumatocele“ (fig. 61), *pleurezie purulentă* (fig. 62, A și B), *pneumotorax* și *piopneumotorax* (fig. 63, A și B și 64). Parcurgerea tuturor acestor stadii nu este obligatorie, așa încît fiecare dintre stadii poate constitui de fapt o *formă clinică* a bolii. Asocierile: pleurezie și pneumotorax cu bule de emfizem și reacție pleurală etc. sînt eventualități frecvente.

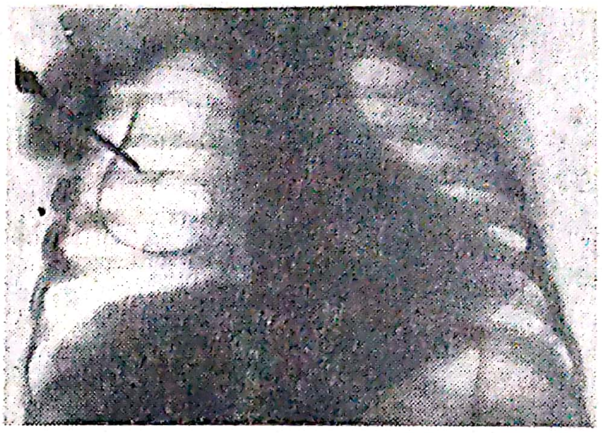


Fig. 61. Stafilococie pleuropulmonară; aspect radiografic. Faza buloasă extensivă: pneumatocele situate în cîmpul pulmonar drept, deplasare moderată a mediastinului.

Complicațiile extrapulmonare. Sînt citate: pericardita purulentă, septicopioemia, osteomielita etc.

Vindecarea se produce, în formele obișnuite, în 3—6 săptămîni în 80% din cazuri.

Formele mortale. Moartea se produce precoce, mai ales la sugarii cu vîrstă mai mică de 2 luni prin sindrom toxiinfecțios, stare generală extrem de alterată, leziuni pulmonare bilaterale, leucopenie sub 5 000 elemente/mmc., granulopenie sub 30%. Alteori poate surveni tardiv (după 10 zile), ca urmare a unei complicații mecanice: pneumotorax sufocant, insuficient sau tardiv exsuflat sau bulă extensivă (mai rar cauză de moarte „mecanică“).

Tratamentul: v. Tratamentul pneumoniilor.

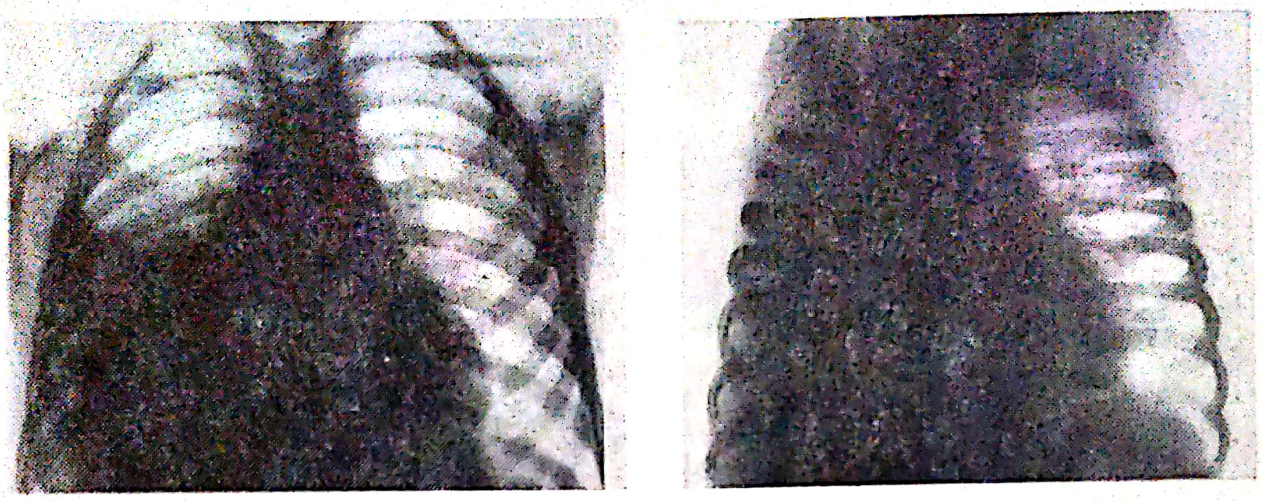


Fig. 62. Stafilococie pleuropulmonară; aspect radiografic. A. — Pleurezie de mare cavitate dreaptă, cu ștergerea conturului hemidiafragmului drept. B — În evoluție, creșterea cantității de lichid din cavitatea pleurală, cu opacifierea intregului hemitorace drept.

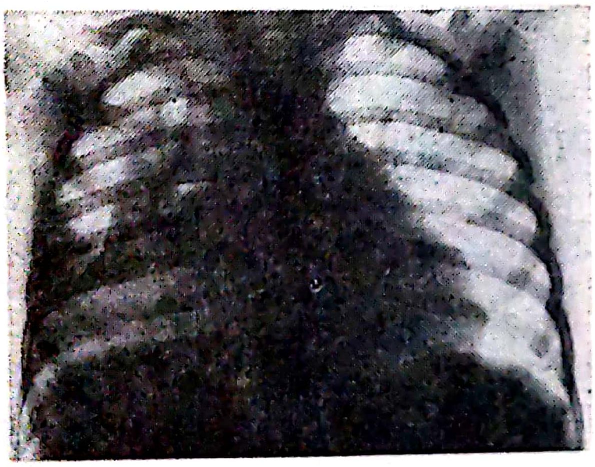
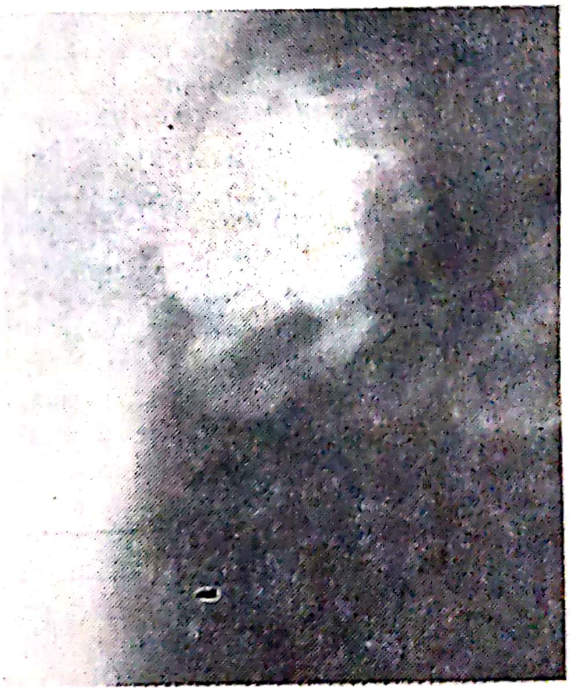


Fig. 63. Stafilococie pleuropulmonară; aspect radiografic. A. — Piopneumotorax drept. Îngroșarea pleurei parietale prin proces inflamator exsudativ, plastic. B — Același aspect în imaginea de profil



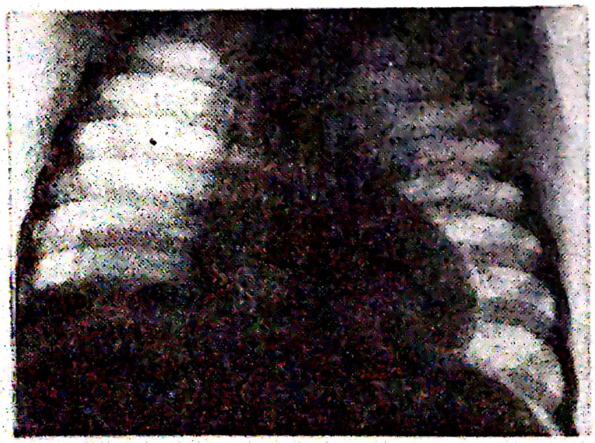


Fig. 64. Stafilococie pleuropulmonară; aspect radiografic. Pneumotorax rezidual drept.

TRATAMENTUL PNEUMONIILOR

Expunerea în comun a tratamentului pneumoniilor dezvăluie similitudini şi permite evitarea repetiţiilor. Există o mare varietate tactică în procedura terapeutică, căci pe măsură ce sînt cunoscute sau apar, trebuie influenţate nu numai cauzele, ci şi numeroasele dezechilibre funcţionale, şi pentru că, alături de forme foarte grave, există şi forme de gravitate medie sau uşoară în care tratamentul va fi mult mai redus. Tratamentul vizează în linii generale următoarele obiective: optimizarea condiţiilor igienico-dietetice, tratamentul etiologic (al infecţiei), tratamentul tulburărilor fiziopatologice (hipoxemia, insuficienţa cardiacă, dezechilibrul hidroelectrolitic, dezechilibrul acidobazic, starea neurotoxică) şi tratamentul simptomatic.

Optimizarea condiţiilor igienodietetice este comună tuturor formelor. Bolnavul va fi izolat, în funcţie de vîrstă, în boxă individuală, incubator sau saloane mici cu 2—4 paturi, luminoase şi cît mai sumar mobilate, bine aerisite, cu temperatură de 18—22° şi umiditate de 40%. Manipularea bolnavului va fi redusă la un minimum necesar. Poziţia în pat va fi schimbată la 1—2 ore de pe o parte pe alta pentru a se evita staza şi atelectaziile. Dacă există secreţii abundente, va fi ridicată extremitatea patului dinspre picioarele copilului (drenaj de postură); în caz de insuficienţă cardiacă, înclinarea patului se va face invers. Aeroterapia este utilă numai în formele medii sau uşoare.

Alimentaţia nu va fi modificată dacă nu există diaree parenterală. În caz de anorexie sau insuficienţă respiratorie mai severă se fac restricţii calitative, asigurîndu-se un aport sporit de lichide. În caz de insuficienţă cardiacă, dacă nu se suprimă alimentaţia orală, se reduce aportul oral de lichide la un total de 120 ml/kg corp/zi (la sugar) sau la 50—60 ml/kg corp/zi (la copil).

Tratamentul etiologic (al infecţiei) este obligaţia terapeutică majoră (dar nu totdeauna şi cea mai urgentă) şi se referă la medicaţia cu antibiotice. În pneumonia interstiţială virală şi în *bronşiolitele virale acute* ale sugarului nu există medicamente antivirale cu acţiune certă, iar antibioticele uzuale nu sînt eficace. Iminenţa infecţiilor supraadăugate, greutatea decelării acestora şi întîrzierea obţinerii rezultatelor bacteriologice „în competiţie" cu caracterul de urgenţă a celor mai multe forme, toate acestea impun administrarea unor antibiotice care să cuprindă în spectrul lor atît flora gram pozitivă, cît şi pe cea gram negativă. Asocierea penicilinei G cristalină 100 000—200 000u/kg corp/zi cu kanamicină 15 mg/kg corp/zi pare cea mai judicioasă atitudine. Pentru formele cu etiologie gripală, o bună acţiune profilactică pare să aibă produsul *Amantadine hidrocloric* (Symmetral), administrat oral, 4—8 mg/kg corp/zi în 2—3 prize, cu reţineri de prescripţie sub vîrsta de 1 an.

În *pneumonia şi în bronhopneumonia fără precizare etiologică* se va proceda în acelaşi mod, dacă boala nu a mai fost tratată anterior cu aceleaşi antibiotice, fără rezultat. *Pneumoniile* copilului, peste vîrsta de 3 ani, pot fi tratate înainte de stabilirea etiologiei cu o tetraciclină, în doză de 3—4 cg/kg corp/zi. Această terapie antibiotică „neţintită" este justificată de faptul că tetraciclinele sînt active asupra majorităţii agenţilor patogeni responsabili de producerea pneumoniilor după această vîrstă (pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae*, ornitoză-psitacoză, rickettsii, alţi germeni gram pozitivi, unii bacili gram negativi). Se poate folosi o tetraciclină orală (tetraciclina HCl). În cazuri severe se începe cu o tetraciclină injectabilă: rolitetraciclină (metilpirolidin-tetraciclină sau Reverin), tetraciclină L-metilizină (Tetralizal), Vibramicină. Administrarea parenterală (i.v. sau i.m.) a tetraciclinelor permite reducerea dozei pe 24 de ore la 1/3 sau 1/4 şi administrarea la 8—12 ore interval. Asocierea tetraciclinelor cu penicilinele sau cefaloridinele este contraindicată (antagonism sau interferenţă); de asemenea, asocierea penicilină-cloramfenicol. În *pneumonia pneumococică*, terapia etiologică („ţintită") beneficiază de penicilină G în doze mici (25 000—50 000 u/kg corp/zi pînă la o doză totală maximă de 1 mil/zi), eritromicină-propionil 5 cg/kg corp/zi *per os*, cefalotină (Keflin) 50—200 mg/kg corp/zi sau cefaloridină (Loridine) 30—100 mg/kg corp/zi. În *pneumonia stafilococică* este indicată oxacilina 100—150 mg/kg. corp/zi sau penicilina G 100 000—500 000 u/kg corp/zi în asociere cu Gentamicină 4—6 mg/kg corp/zi. În primele zile de tratament antibioticele vor fi vehiculate în perfuzie venoasă continuă. Sînt de asemenea folosite: Pyopen, cloxacilină, dicloxacilină, nafcilină sau difenilcilină. În *pneumonia cu haemophilus influenzae* indicaţie majoră are ampicilina 150—200 mg/kg corp/zi sau asocierea ampicilină-cloxacilină (Ampiclox) pe cale parenterală (i.m. sau i.v.) în doze de 250—500 mg/zi, sub vîrsta de 2 ani. *Pneumonia cu pyocianic* (pseudomonas aeruginosa) este foarte rebelă la tratament. Se contează practic numai pe polimixină B, 3,5—4,5 mg/kg corp/zi i.m., timp de 10 zile (iniţial, chiar i.v.!) şi gentamicină. Rezultate bune se pot obţine şi cu Pyopen (carbenicilină) în doză foarte mare: 500 mg/kg corp/zi divizată în 6 prize şi administrată în perfuzie la 4 ore (în 30—40 de minute sau foarte lent, cu seringa). *Pneumonia cu Klebsiella* poate răspunde favorabil la Kanamicină 15 mg/kg corp/zi, cîte 7,5 mg/kg corp la 12 ore i.m. timp de 10—14 zile sau în perfuzie venoasă continuă. Facem menţiunea generală că pentru preparatele injectabile pe cale venoasă şi în formele foarte severe de boală, tratamentul cu antibiotice trebuie administrat în primele zile, în perfuzie venoasă continuă.

Tratamentul hipoxemiei, respectiv al hipoxiei este unul dintre cele mai importante obiective în formele severe. Sînt vizate: înlăturarea obstrucţiei bronşice; suprimarea restricţiei în inflaţie şi deflaţie, reducerea consumului de oxigen la periferie şi administrarea suplimentară de oxigen, stimularea activităţii centrilor respiratori, hiperventilarea şi transfuzia de masă eritrocitară.

Înlăturarea obstrucţiei începe cu controlul permeabilităţii şi dezobstruarea căilor respiratorii. Se folosesc în acest scop metode mecanice (aspirarea secreţiilor din orofaringe şi, eventual, din bronhii), drenajul de postură, medicaţia bronhodilatatoare şi terapia inhalantă. Medicaţia bronhodilatatoare (miofilin 3 mg/kg corp/doză de 3 ori/zi la 8 ore) este contraindicată de unii autori fie ca ineficace, fie pentru că poate antrena creşterea aerului rezidual. Terapia inhalată (nebulizarea) se foloseşte continuu sau intermitent (sub cort sau în izoletă). În aerosolizări este foarte utilă. Se folosesc, după împrejurări; fluidificante ale secreţiilor bronşice, mucolitice (N-acetilcisteină, Bisolvon) sau bronhodilatatoare (Alupent).

Suprimarea restricţiei este necesară dacă există revărsate pleurale lichidiene sau/şi aerice şi acestea limitează inflaţia şi deflaţia plămînilor, agravînd hipoxemia.

Evacuarea exsudatelor sau exsuflarea se fac cu un ac gros, puncţionîndu-se perpendicular, în plină pungă, în regiunea supramamelonară (spaţiul al IV-lea intercostal) sau axilar anterior, niciodată în poziţie declivă. Se evită decomprimarea bruscă, conectînd acul la un tub de cauciuc şi pensînd intermitent tubul. Aspirarea este avantajoasă dacă se fixează acul la perete şi se instalează un sistem de sifonaj permanent. După evacuarea puroiului pleural este recomandabilă spălătura pleurală cu ser fiziologic şi injectarea unui antibiotic cu acţiune locală (penicilină G sau neomicină). Dacă drenajul este ineficient şi starea bolnavului o impune, se practică pleurotomia „minimă“, cu fixarea unui Pezzer la perete. Bulele de emfizem vor fi exsuflate ca şi pneumotoraxul spontan, dacă sînt foarte mari şi au tendinţă la extensie.

Reducerea consumului de oxigen la periferie se realizează prin sedare, ambianţă optimă (termică şi de umiditate) şi alimentare cu efort minim (la nevoie parenterală). Sedarea se obţine prin doze mici sau medii de fenobarbital (3—5 mg/kg corp/zi). Excepţional, se administrează morfină 0,5—1 mg/5 kg greutate (cu mare prudenţă sub vîrsta de 2 ani), subcutanat. Ambianţa termică şi de umiditate se realizează în mod optim în incubator pentru prematuri, nou-născuţi şi sugarii mici cu forme severe de boală şi tendinţă la hipotermie şi colaps (temperatura: 29—33°C, realizîndu-se o temperatură constantă de 36°C pe pielea abdomenului şi o umiditate relativă de 40—50%). La alte categorii de vîrstă, camerele cu aer condiţionat sau chiar metodele mai rudimentare de aerisire şi umidificare sînt mulţumitoare. *Oxigenoterapia suplimentară* este eficientă, chiar dacă ar exista o saturare acceptabilă a sîngelui, deoarece oxigenul excedentar, dizolvat în plasmă, îmbunătăţeşte nevoile periferiei şi minimalizează cianoza. Administrarea se face de preferinţă sub incubator sau izoletă, concentraţia optimă din atmosfera respirată fiind de 30—35% (oricum, nu mai mult de 40% la prematuri). Fiind acută, hipercarbia din cursul pneumoniilor nu contraindică oxigenoterapia. Amestecul cu heliu măreşte difuziunea.

Stimularea activităţii centrilor respiratori are în vedere discutabila eficacitate a analepticelor. Dintre aceste „veterane" ale tratamentului insuficienţelor respiratorii, numai două mai reţin atenţia (Micoren 10 mg/kg corp/doză şi Cafeina 8 mg/kg corp/doză) şi pot fi utilizate în cazurile în care centrii respiratori sînt epuizaţi.

Hiperventilarea practicată cu ajutorul ventilatoarelor artificiale este indicată în hipoxemii severe. Decalajul dintre aşteptări şi rezultate (minore) ţine de faptul că hiperventilarea zonelor pulmonare rămase indemne nu se însoţeşte şi de hiperirigarea sanguină a acelor zone şi nu ameliorează semnificativ hematoza. Cu respiratorul Bird Mark 8 se realizează o ventilaţie bună la o presiune de 10—20 cm H_2O, un ritm de 30—45/min şi un debit de aer-oxigen de 2 plus 2 l/min. Ventilarea este indicată în caz de apnee prelungită, respiraţie anarhică sau stop respirator.

Transfuzia de masă eritrocitară corectează anemia şi măreşte capacitatea sîngelui de a transporta oxigenul. Este indicată cînd Hb scade sub 7—8 g% sau cînd hematocritul scade sub 30%, în condiţii de hidratare normală. Pentru a evita hipervolemia, se recomandă masă eritrocitară 5 ml/kg corp, supraveghindu-se respiraţia şi starea ficatului.

Tratamentul insuficienţei cardiace este condiţionat de stabilirea strictă a indicaţiei. Administrarea de rutină a digitalicelor, diureticelor sau a altor medicamente vizînd o ipotetică decompensare de origine pulmonară a inimii este tot atît de periculoasă ca şi abandonarea unei inimi decompensate. Multe dintre procedeurile terapeutice vizînd insuficienţa respiratorie, cum ar fi înlăturarea cauzei, oxigenoterapia, postura, transfuzia de masă eritrocitară, reducerea consumului de oxigen periferic şi altele, au efecte favorabile, concomitente şi asupra insuficienţei cardiace. Proprii insuficienţei cardiace rămîn digitalicele şi diureticele (ultimele, ca principală metodă depletivă, alături de regimul hiposodat). Dacă existenţa insuficienţei cardiace este certă, se preferă o digitală „acută" (digoxină) pe cale i.m. sau i.v. cu o doză de încărcare rapidă de 0,04—0,06 mg/kg corp. Această doză se administrează divizată în 3 sau 4 prize, pe o perioadă de 24, 36 sau 48 de ore. Ulterior, se trece la doza de întreţinere, reprezentînd 1/3—1/6 din doza de atac. Doza de întreţinere stabilită se exprimă în mg/kg corp/şi zi. Ca diuretic se foloseşte Furosemid 1 mg/kg corp/doză i.v. o dată sau de două ori, cu acţiune foarte rapidă.

Tratamentul dezechilibrului hidroelectrolitic implică, în cazuri uşoare sau medii, o rehidratare orală corectă. În cazuri grave se impune perfuzia endovenoasă, care are trei avantaje: realizează rapid şi pe baze obiective reechilibrarea hidroelectrolitică; scoate tubul digestiv din circuitul fiziologic al apei, electroliţilor şi alimentelor, permiţînd o alimentaţie parenterală (utilă în special în formele cu meteorism abdominal); permite administrarea unei terapii intensive intravenoase.

Tratamentul dezechilibrului acidobazic beneficiază de două proceduri: medicaţia alcalină şi hiperventilarea gazului carbonic.

Medicaţia alcalină constă din administrarea de THAM soluţie 0,3 molară, în doză standard de 6—8 ml/kg corp/zi la sugar şi 3—4 ml/kg corp/zi la nou-născut, în perfuzie lentă sau intravenos cu seringa, în 5 minute, diluînd soluţia de THAM cu soluţie izotonică, în părţi egale.

Ventilaţia artificială este indicată în două eventualităţi: *p*H sub 7,2 şi epuizare clinică, deşi s-a făcut o terapie alcalină intravenoasă corectă; epuizare clinică persistentă, deşi s-a reuşit ridicarea *p*H peste 7,2.

Tratamentul stării toxice (sindromului neurotoxic) este „dator" să intercepteze principalele cauze ale producerii sale: hipoxia, acidoza şi aportul insuficient de glucoză. Oxigenoterapia, prin proceduri clasice sau prin ventilare, reechilibrarea acidobazică şi aportul de glucoză 10 g/kg corp/zi, pe cale i.v. influenţează favorabil această stare. În caz de edem cerebral şi/sau convulsii, perfuzia cu manitol 10%, 5—10 ml/kg corp/şi anticonvulsivante curente ca: Diazepam, Valium, Seduxen (i.m.) sau fenobarbital i.m., devin indicate.

Corticoterapia (hemisuccinat de hidrocortizon 10 mg/kg corp/zi în perfuzie venoasă, hemisuccinat de metilprednisolon 1—2 mg/kg corp/zi i.v. sau deltacortizon 2—3 mg/kg corp/zi, oral) se va administra cu prudenţă şi nu mai mult de 2—4 zile.

Tratamentul simptomatic vizează hipertermia (hidroterapie, antitermice) sau hipotermia şi, eventual, vărsăturile, diareea, meteorismul abdominal, starea de agitaţie, carenţele vitaminice (în special C şi D) şi proteice, sau alte simptome. Gammaglobulinele nu sînt necesare (cu excepţia infecţiilor cu germeni gram negativi la nou-născuţi şi sugari mici).

Tratamentul profilactic vizează evitarea contactului cu adulţii bolnavi şi tratamentul precoce şi eficient al infecţiilor.

ABCESUL PULMONAR

Este consecinţa infectării (de obicei postobstructive) a parenchimului pulmonar, urmată de supuraţie şi necroză. Poate fi unic sau multiplu.

Etiologia este bacteriană şi variată. Cînd este vorba de o infecţie monobacteriană este de obicei în cauză flora aerobiotică. Infecţiile anaerobiotice sînt de regulă mixte. Pneumoniile pneumococică, streptococică şi cea cu *H. influenzae* produc *abcese unice* (sau foarte rar, multiple).

Abcesul pulmonar solitar poate fi de asemenea urmare a tuberculozei, chistului congenital infectat sau apare într-un ţesut pulmonar sechestrat congenital. Foarte comun este şi abcesul solitar consecutiv aspirării unui corp străin sau altui material infectabil, precum şi după unele intervenţii chirurgicale (adenoidectomie, de exemplu). Mult mai rar, abcesul solitar este urmarea unei pneumonii stafilococice.

Abcesele multiple au drept cauză infecţia stafilococică şi infecţia cu *Klebsiella* şi se pot asocia cu tuberculoză sau cu infecţii micotice. De asemenea apar în boli pulmonare cronice cum ar fi mucoviscidoza (fibroza chistică) sau bronşiectazia (la copiii mai mari) sau apariţia lor poate fi favorizată de boli în care capacitatea de apărare este scăzută (agammaglobulinemie, agranulocitoză, boală granulomatoasă cronică sex-linkată).

Patogenia este similară, în ciuda acestei mari varietăţi etiologice. Leziunile inflamatorii iniţiale sînt urmate de supuraţie şi de tromboza vaselor sanguine locale, ducînd la necroză şi lichefiere. La periferie, zona de necroză şi de lichefiere este înconjurată de un inel destul de gros de ţesut de granulaţie. Abcesul se poate rupe într-o bronhie, ducînd la evacuarea parţială sau totală a conţinutului său şi la formarea unei cavităţi hidroaerice sau aerice, vizibilă radiologic. Dacă conţinutul evacuat este aspirat în alte ramuri bronşice, se pot forma şi alte abcese. Localizarea abcesu-

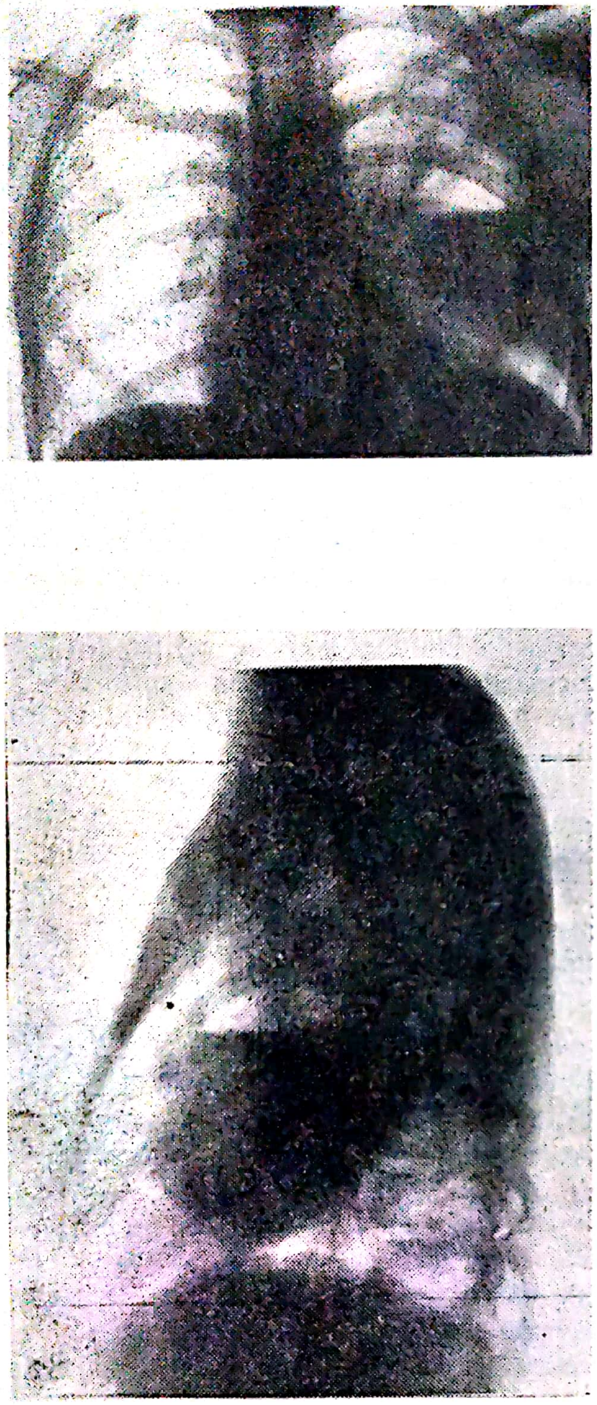


Fig. 65. Abces pulmonar mare, solitar, situat, în lobul inferior stîng. A. — Imagine hidroaerică bine delimitată. B. — Aceeaşi imagine în proiecţia de profil.

lui în zone pulmonare periferice, poate implica producerea unei „reacţii" pleurale plastice sau a unei pleurezii serofibrinoase de tip „parapneumonic". Ruperea abcesului în cavitatea pleurală antrenează producerea pleureziei purulente (empiemului). Localizarea interlobară şi/sau încapsularea empiemului îl fac greu accesibil terapiei antimicrobiene

Clinic, debutul este de obicei, insidios, cu febră [1], dispnee, tuse, tahicardie, iar la copiii mai mari, durere toracică. Examenul fizic poate decela prezenţa abcesului în faza pneumonică a evoluţiei (în funcţie de localizarea topografică). *Radiologic*, aspectul iniţial este de condensare pneumonică.

Evoluţia se poate face cu deschiderea în bronhie şi evacuare, după aproximativ 10 zile de evoluţie. Episodul poate fi marcat la copilul mai mare de vomică şi urmat de expectoraţie purulentă sau putridă [2] şi chiar de hemoptizii. În această perioadă aspectul radiologic se schimbă, imaginea devenind hidroaerică (fig. 65. A şi B).

Profilactic este vizată tratarea precoce şi energică a pneumoniilor bacteriene (cu energie particulară în formele stafilococice, cu Klebsiella sau alţi germeni, gramnegativi); aceasta reprezintă profilaxia primară. Dacă există suspiciunea de corp străin, bronhoscopia devine indispensabilă. Dacă abcesul s-a rupt într-o bronhie, examenul bronhoscopic este de asemenea util (aspiraţii bronşice repetate; la nevoie — culturi de germeni, antibiogramă). Terapia antimicrobiană generală (de preferinţă orientată bacteriologic şi prin antibiogramă) se face pe o perioadă nu mai scurtă de 2 săptămîni. Local, pot fi făcute instilaţii cu enzime proteolitice şi introducerea în cavitate a antibioticului adecvat. Drenajul de postură şi procedurile fizice toracice favorizează evacuarea sputei. Dacă după o lună rezultatele nu sînt satisfăcătoare, se pune problema exerezei chirurgicale (în special dacă abcesul este solitar).

---

[1] De tip septic, cu hiperleucocitoză.

[2] La copilul mare, sputa este fetidă, se depune în mai multe straturi şi poate conţine fibre elastice.

PNEUMONIA ALVEOLO-INTERSTIŢIALĂ CU PNEUMOCYSTIS CARINII[1]

Este mai puţin rară[2] decît s-a apreciat. „Realizează“ forme de o gravitate excepţională atunci cînd parazitului i se dă posibilitatea să speculeze dificultăţile de apărare ale gazdei.

Etiologie. Factorul *determinant* este un protozoar ubicvitar[3]. Identificarea *intra vitam* a parazitului se face prin examinarea aspiratului pulmonar prin puncţie sau a unui fragment de ţesut pulmonar obţinut prin biopsie[4]. *Post mortem* se folosesc tehnici histologice speciale. La microscopia optică parazitul apare în 3 forme: trofozoid[5], prechist[6] şi chist[7]. Parazitul se divide binar, concomitent cu masa mucoidă care va înveli fiecare din cei doi paraziţi care rezultă. După cîteva diviziuni, parazitul se transformă în sporoblast care va suferi o nouă diviziune, şi va deveni prechist, chist tînăr şi chist matur cu 8 nuclei. *Factorii favorizanţi* sînt: vîrsta mică (60—80% din cazuri survin la vîrsta de 8—12 săptămîni), prematuritatea, malnutriţia severă, deficienţele imune primare sau dobîndite (hipo- şi disgammaglobulinemie, hipoplazie timică), tratamentul intensiv cu antibiotice, corticosteroizi şi imunosupresive, hospitalismul (cel mai important factor favorizant la vîrstele mici: nou-născuţi sau sugari mici cu „echipament“ imun incomplet dezvoltat, puşi într-o atmosferă umedă, contaminată cu paraziţi, trataţi intensiv şi prelungit, carenţaţi prin restricţii de necesitate, în contact prelungit cu alţi copii)[8], internările repetate. Toţi aceşti factori limitează abilitatea gazdei de a se apăra; reprezintă aşa-numitul „factor X“, indispensabil vieţii parazitului şi producerii bolii. Există *două forme:* pneumonia interstiţială plasmocitară care survine la nou-născuţi, sugari mici (8—12 săptămîni vîrstă), malnutriţi, îndelung sau repetat spitalizaţi sau din colectivităţi de copii; pneumocystoza hipoimună hipoergică semnalată la orice vîrstă, la bolnavi cu deficienţe imune sau la cei trataţi cu corticosteroizi sau imunosupresoare[9]. Apariţia mai frecventă a bolii la vîrsta de 8—12 săptămîni se corelează cu perioada de viaţă cu cel mai scăzut nivel al imunoglobulinelor (hipogammaglobulinemie tranzitorie), cînd titrul anticorpilor de provenienţă maternă scade, iar capacitatea de anticorpogeneză proprie este încă insuficientă. Frecvenţa bolii scade rapid după vîrsta de 6 luni.

Terenul are rol important în apariţia bolii. Parazitul saprofit devine patogen la indivizi cu deficienţe imune congenitale sau dobîndite sau dezechilibraţi biologic prin antibioterapie excesivă.

---

[1] Pneumonia interstiţială plasmocitară, pneumonita cu *Pneumocystis carinii*.

[2] H.F. Eichenwald, G.H. McCracken jr., 1975: „infecţie neobişnuită“ a nou-născuţilor şi sugarilor şi ocazional, a copiilor şi adulţilor cu rezistenţă de gazdă, alterată.

[3] Taxonomia exactă a parazitului nu a fost stabilită; parazitul nu a putut fi cultivat *in vitro*. Nu se cunoaşte afinitatea sa exactă *in vivo*.

[4] Cea mai satisfăcătoare metodă pentru identificare; se poate solda însă cu accidente (pneumotorax). Aspiratul traheal (pe cateter endotraheal) şi frotiul obţinut din exsudatul amigdalian sînt numai ocazional satisfăcătoare pentru diagnostic.

[5] Masă alcătuită dintr-o formaţiune rotundă, ovală sau piriformă, delimitată de o membrană fină, în interiorul căreia există un material mucoid care include parazitul unicelular, cu un singur nucleu. Electronooptic, se diferenţiază forme tinere de 1,2—2μ şi forme adulte de 5μ.

[6] Citoplasma se dezvoltă şi comprimă spre exterior masa mucoidă; prechistul are un nucleu şi citoplasmă bogată în ribozomi, granule de glicogen şi mitocondrii situate central. La sfîrşitul acestui stadiu apar net 2 sau mai mulţi nuclei, făcîndu-se trecerea spre stadiul chistic.

[7] Apare rotundă, avînd 8μ, margini refringente şi 8 corpi intrachistici net evidenţiabili.

[8] În aceste condiţii apar îmbolnăviri sporadice sau cu caracter epidemic, de spital sau creşă.

[9] Sugarii cu boala incluziilor citomegalice au o susceptibilitate crescută.

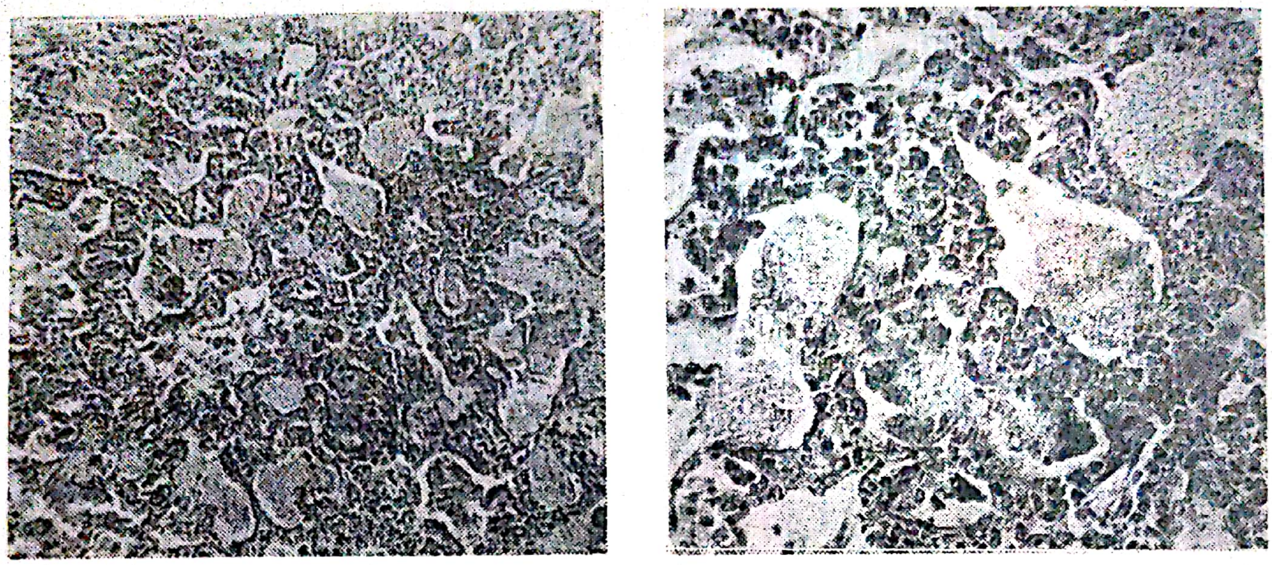


Fig. 66. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii* (aspect histopatologic; colorație Van Gieson). A — Septuri alveolare îngroșate, hipercelularitate, infiltrat abundent, cu mononucleare; alveolele pline cu exsudat, avînd aspect de rețea sau de „fagure"; extrem de rare celule alveolare diseminate. B — Detaliu la imaginea precedentă: septuri alveolare îngroșate, alveole pline cu exsudat spumos (cu aspect de fagure).

Patogenie. Boala se produce prin inhalarea formelor C (chistice) în tractul respirator. În prima fază se constată în citoplasma macrofagelor fixate pe peretele alveolar forme C și t (trofozoizi). În faza a doua numărul microorganismelor crește; se observă macrofage în lumenul alveolar. În faza a treia (de vîrf) macrofagele „fac eforturi" de a fagocita paraziții; apar vacuole în care sînt înglobate fragmente de parazit; în alveole se formează un exsudat spumos [1]. Drept consecință a inabilității macrofagelor alveolare de a stăvili multiplicarea paraziților apare răspunsul celular din septurile pulmonare (infiltrat limfoplasmocitar, proliferare fibroblastică, edem interstițial) reprezentînd „linia a doua" de apărare.

Anatomopatologic, plămînii apar ușor măriți de volum, de culoare roșie-violacee sau albicioasă și consistență crescută (duritate elastică, senzație „de cauciuc" la palpare). Sînt absente crepitațiile și friabilitatea. La comprimare se scurge un lichid seromucos, cenușiu, neaerat. Fragmentele afectate cad la fundul apei. Asemănarea cu parenchimul hepatic este izbitoare. Afectarea este variabilă: de la un lob, la totalitatea plămînilor (de obicei rămîn neafectate numai niște „lame" anterioare în care există emfizem difuz, alveolar și/sau bulos). *Microscopic* (fig. 66. A și B), aspectul este foarte caracteristic: material spumos, „dantelat" alveolar, eozinofil, fără elemente inflamatorii, care destinde alveolele și canalele alveolare [2]. Septurile alveolare sînt îngroșate de un infiltrat dens limfoplasmocitar [3]. Poate exista edem interstițial și un proces de fibroză interstițială. Chisturile pot fi demonstrate în exsudatul alveolar prin teste de colorare argentică și chiar pe preparatele colorate cu Giemsa. Se pare că alterările histopatologice apar secvențial: într-o primă etapă se observă descuamări ale peretelui alveolar cu degenerare balonizantă, spumoasă a alveocitelor, fără reacție inflamatorie. Ulterior se constituie exsudatul alveolar, în „fagure de miere", oxifil, PAS-pozitiv în ochiurile căruia apar chisturi și paraziți liberi (lipsesc celule inflamatorii). În această etapă reacția interstițială este evidentă, limfo-histio-monocitară cu predominarea plasmocitelor. În etapa a treia alveolele sînt masiv invadate, exsudatul „în fagure de miere“ fiind vizibil și în bronșiolele terminale. A fost propusă și următoarea stadiere: faza întîi, caracterizată prin prezența formelor C, izolate, în citoplasma peretelui alveolar și forme C libere în lumenul alveolar (lipsește răspunsul inflamator septal și alveolita); faza a doua, caracterizată prin descuamarea celulelor alveolare și creșterea numărului de paraziți din interiorul macrofagelor, cu citoplasmă redus vacuolizată[1]; faza a treia, caracterizată prin alveolită extensivă, reactivă și descuamativă, cu vacuolizare marcată a citoplasmei macrofagelor (în macrofagele alveolare se găsesc forme C în număr variabil; infiltratul septal este proeminent; pneumocitele sînt foarte reactive; este relevat exsudatul alveolar spumos format din aglomerări de forme C, vacuole citoplasmatice ale celulelor alveolare și nuclei de macrofage; în pneumocitele reactive, alipite de peretele septal sau situate în țesutul septal sau interstițial nu se găsesc forme C; microscopoelectronic se observă că majoritatea formelor C au peretele chistic și conțin fărîmituri amorfe și forme t degenerate; pereții vacuolelor au o membrană unică iar în interiorul lor există, în cantitate variabilă, structuri membranoase degenerate și organite) (fig. 67. A, B și C).

---

[1] Există posibilitatea ca în unele macrofage parazitul să continue să se înmulțească.

[2] Acest exsudat alveolar conține o rețea PAS-pozitivă.

[3] Limfocitele și plasmocitele sînt rare sau absente în a- sau hipogammaglobulinemie.

Manifestare clinică. Durata *incubației* este greu de stabilit pentru că epidemiologia bolii este puțin cunoscută: între 20 și 60 de zile (în medie 3–4 săptămîni după unii autori, 40 de zile după alții). În această perioadă boala este complet asimptomatică. *Debutul* este notat mai frecvent la vîrsta de 3–16 săptămîni (3–5 săptămîni, 6–12 săptămîni, respectiv 6–16 săptămîni – după diferiți autori). La copiii cu deficiențe imune, congenitale sau dobîndite (permanente sau temporare) sau în asociere cu orice „boală de fond“ care scade rezistența gazdei, boala poate debuta la orice vîrstă. De obicei, debutul este insidios, progresiv și poate „scăpa“ observației[2]. Scăderea apetitului, stagnarea sau scăderea ponderală, apatia, mici croșete febrile, rare vărsături sau cîteva scaune diareice pot reprezenta semne sau simptome de debut. Cel mai important simptom de debut este tusea, fără vreun caracter special, care precede detresa respiratorie cu 1–4 săptămîni. Progresiv, apar semnele respiratorii: tahipnee 60–80 de respirații pe minut, în afebrilitate, mai întîi; apoi dispnee, survenind după 6–8 zile de la debut, tuse cu caracter chintos; uneori, crize de paloare și dispnee. *Perioada de stare* corespunde detresei respiratorii. Tahipneea atinge 100–120 de respirații pe minut. *Tahipneea este cel mai important simptom;* se însoțește de cianoză în grade variate (pînă la intensă și generalizată, oxigenodependentă), tiraj (cu retracție intercostală) din ce în ce mai evident, bătăi ale aripilor nasului. Tusea, prezentă de la debut, devine chinuitoare (se menține uscată, dacă nu au survenit suprainfecții). Febra este absentă[3], mică sau

---

[1] Răspunsul inflamator septal, în focar, este minim, ca și răspunsul pneumocitelor alveolare fixe. Unele forme C intracelulare sînt înconjurate de o membrană unică. Microscopia electronică identifică în majoritatea formelor C două pînă la patru forme t. De notat că prin colorația Giemsa, fuseseră identificate pe preparatele din aspiratul pulmonar opt forme t într-un chist, nejustificat denumite „spori“. Uneori, se observă îngroșări particulare, limitate ale peretelui chistului, posibil locul de exchistare a formelor t. În lumenul alveolelor sînt prezente forme libere de trofozoizi (t). Macrofagele aglomerate în lumenul alveolar conțin vacuole citoplasmatice de mărime comparabilă cu a formelor C, cu perete unic și frecvenți paraziți degenerați în lumenul lor.

[2] Rareori, debutul este brusc cu tahipnee marcată, dispnee, tiraj costal, bătăi ale aripilor nasului — toate în afebrilitate.

[3] La sugarii mici, la prematuri și la cei handicapați boala evoluează în afebrilitate.

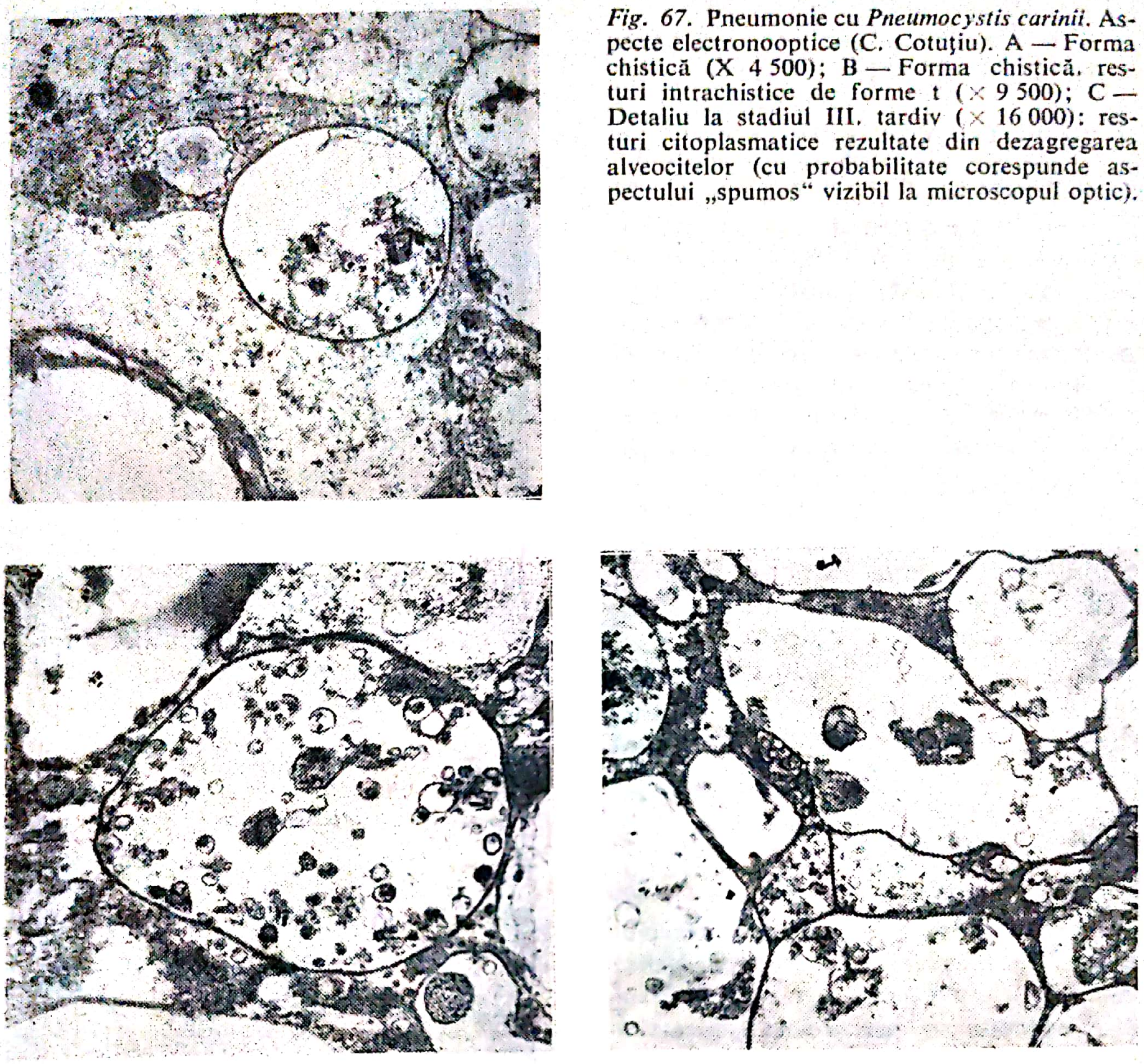


Fig. 67. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Aspecte electronooptice (C. Cotuţiu). A — Forma chistică (X 4 500); B — Forma chistică, resturi intrachistice de forme t (× 9 500); C — Detaliu la stadiul III, tardiv (× 16 000): resturi citoplasmatice rezultate din dezagregarea alveocitelor (cu probabilitate corespunde aspectului „spumos" vizibil la microscopul optic).

inconstantă. Foarte caracteristică este *sărăcia tabloului fizic pulmonar* la un bolnav cu detresă respiratorie severă (adesea dramatică)[1]. În diferite etape ale evoluţiei, de obicei precoce, se notează unele *semne necaracteristice*: prosperare nesatisfăcătoare (sugarului „nu-i merge bine"), dificultăţi în alimentaţie, astenie (toropeală) sau iritabilitate (agitaţie). Zgomotele cardiace sînt tahicardice, uneori asurzite. Frecvent, dar tardiv se notează şi alte semne de insuficienţă cardiacă: hepatomegalie, turgescenţa jugularelor, edeme palpebrale sau pretibiale.

Examene de laborator. Numărul de leucocite şi eritrocite este de obicei normal. Uneori există anemie. Leucocitoza asociată cu creşterea cantităţii de Hb poate fi consecinţa deshidratării (exsicoză de hiperventilaţie). La copiii cu deficienţe imune preexistente se poate nota eozinofilie de 10,40 sau, chiar, 50% (!). VSH este normală sau uşor crescută. Iniţial balanţa acido-bazică este echilibrată. Odată cu progresiunea insuficienţei respiratorii, studiul gazelor sanguine atestă existenţa blocului alveolo-capilar cu hipoxemie (scăderea paO_2 a sîngelui arterial), acidoză respiratorie cu hipercarbie (pH scăzut; pCO_2 mult crescut). În cursul evoluţiei acidoza poate deveni mixtă (BE scăzut). Poate fi notată retenţia azotată (azot ureic sanguin peste 50 mg/dl); de asemenea, hipoproteinemie cu scăderea alfa- şi gammaglobulinelor şi perturbări imunoelectroforetice. A fost raportată hipercalcemia (12—15 mg%!) cu valori mai mari în formele grave şi la începutul bolii[1]. Diagnosticul serologic bazat pe reacţia de fixare a complementului impune rezerve (antigenul preparat din plămîn de la bolnavi decedaţi, nu a fost standardizat). Unii autori îl consideră nesatisfăcător; alţii îl apreciază ca specific în 90% din cazurile de boală. Poate fi luat în considerare şi pentru depistarea contacţilor şi purtătorilor sănătoşi[2]. Titrul anticorpilor creşte rapid la bolnavi, atingînd un maximum după 10—28 de zile şi persistă crescut 4—9 luni.

---

[1] Ocazional, raluri diseminate; hipersonoritate bazală moderată.

Examenul radiologic pulmonar (fig. 68 şi 69) nu este patognomonic dar procură date valoroase de referinţă. Mai caracteristice sînt: a) opacităţi omogene de intensitate subcostală situate perihilar, în zonele medii şi spre vîrfuri, bilateral; regiunile afectate apar difuz voalate de parcă sînt şterse cu guma (este aspectul „clasic“ de „geam mat“; acest aspect corespunde unor leziuni incipiente exsudativ-edematoase precoce sau formelor uşoare de boală; b) aspect nodular şters, neregulat, de intensitate subcostală, cu dispoziţie difuză în cîmpurile superioare şi medii; emfizem bazal şi în zonele externe; corespunde leziunilor interstiţiale proliferative şi unor mici focare atelectatice; aspectul nodular corespunde formelor grave de boală şi succede, uneori, aspectului de geam mat; c) al treilea aspect este cel nodular-emfizematos; corespunde alternanţelor zonelor atelectatice cu zonele de emfizem (bule de emfizem în cîmpuri de conden-

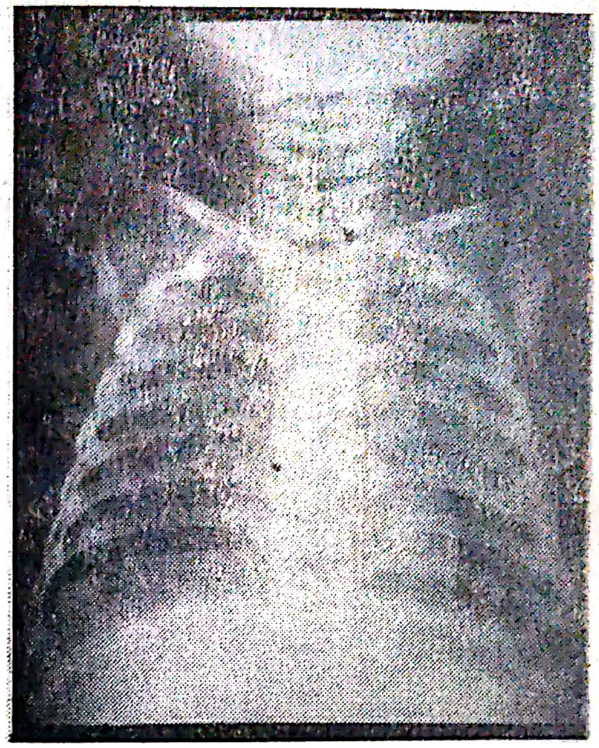
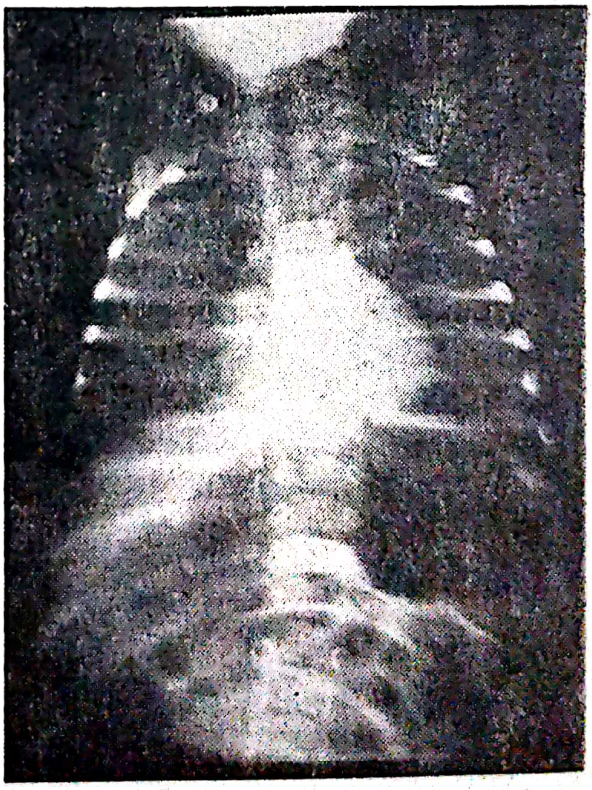


Fig. 68. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*. Aspect radiografic de „geam mat“.

Fig. 69. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii*; aspect radiografic. Tulburări de ventilaţie.



---

[1] Cauză incertă: hipoxie, tulburări ale echilibrului acido-bazic, doze excesive de vitamina D anterior administrate, afectare renală concomitentă.

[2] A fost găsit un titru crescut în 37% la contacţi, 21% la personalul de îngrijire şi 8% la sănătoşi.

sare: aspect de „fagure de miere“ sau „ochiuri de plasă“).

Diagnostic pozitiv, clinic. La un sugar de vîrstă mică, handicapat biologic (prematuritate, malnutriţie, deficienţe imune, boli „debilitante“ anterioare, tratamente cu antibiotice, corticosteroizi sau imunosupresive), îndelung şi/sau polispitalizat apare fără cauză aparentă *tusea* şi apoi *tahipneea*, pentru ca după 1—4 săptămîni să se instaleze o *detresă respiratorie severă*, discordantă cu *paucitatea examenului fizic pulmonar*. Această înlănţuire este patognomonică.

Diagnostic pozitiv, etiologic. Cel mai „elegant“ criteriu de diagnostic *intra vitam* este evidenţierea parazitului în secreţia laringotraheală sau demonstrarea aspectului histopatologic caracteristic (inclusiv demonstrarea parazitului) în aspiratul sau materialul bioptic pulmonar. Secreţia laringo-traheală se recoltează pe cale endonazală, cu o sondă fină, împinsă pînă în laringe, fără cateterizarea traheei. Prelevarea se face dimineaţa, înaintea primei mese. Se aspiră de 2—3 ori cu o seringă de 10 sau de 20 ml. Aspiratul se întinde pe lame bine curăţate, în strat subţire. Se fixează, înainte de uscarea completă, cu alcool 90° în părţi egale cu eter, timp de 10 minute, se usucă şi se colorează. La colorarea May-Grünwald-Giemsa se evidenţiază paraziţii fără învelişul chistului. Colorarea Gram-Weigert pune în evidenţă chisturile cu pereţii lor (fig. 70.A şi B). Examinarea se face cu microscopul optic, la imersie. Puncţia-biopsie pulmonară permite, în plus, examinarea electronooptică.

Diagnosticul diferenţial se face cu pneumoniile bacteriene, pneumonia virală, boala cu incluzii citomegalice, hemosideroza pulmonară esenţială, proteinoza alveolară, fibroza pulmonară difuză, reticuloendotelioza histiocitară.

Complicaţii: infecţii bacteriene pulmonare supraadăugate, pneumotoraxul spontan, pneumomediastinul spontan.

Tratament. Profilactic: evitarea hospitalismului, dezinfecţia corectă (încăperi, mobilier, izolete, incubatoare, nebulizatoare) izolarea bolnavilor şi contacţilor, creşterea rezistenţei copiilor handicapaţi. *Curativ* se face *terapie etiologică specifică* cu izethianat de pentamidină (Lomidine), o diamidină aromatică, i.m. Doza este de 4 mg/kgcorp/doză unică, zilnică, timp de 5 zile, după care se continuă încă 5—9 zile cu o doză unică,

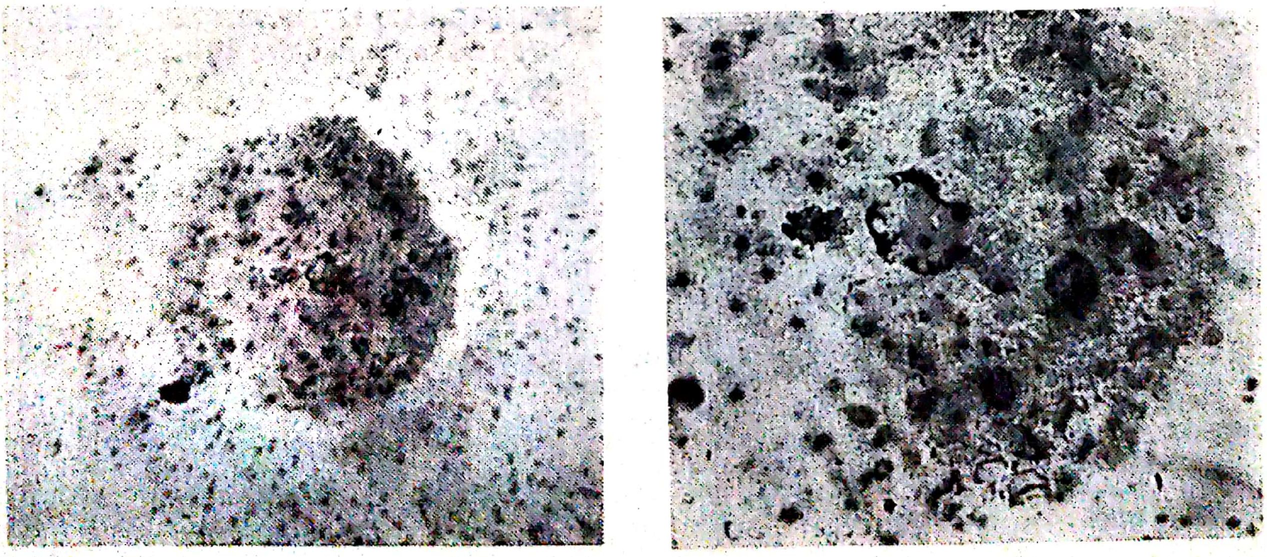


Fig. 70. Pneumonie cu *Pneumocystis carinii.* Frotiu din exsudat traheobronşic (coloraţie Gram-Weigert). A. — Hematii, polimorfonucleare şi forme de *Pneumocystis carinii* (inele hipercrome, de grosime inegală, reprezentînd capsula parazitului); B. — Detaliu la imaginea precedentă: se constată fragmente din capsula parazitului (care a fost ruptă).

zilnică de 3 mg/kg.corp. Cura totală este de 10—14 zile. Efectele favorabile sînt condiționate de precocitatea diagnosticului și a instituirii tratamentului[1]. Au mai fost (sau mai sînt) folosite hidroxistilbamina 4 mg/kg.corp/zi, i.v., 10—12 zile; pirimetamină (Daraprim) 1 mg/kg.corp/zi în asociere cu sulfadiazina sau sulfadoxina 100 mg/kg.corp/zi, minimum 14 zile (inițial i.m. în doză unică, apoi oral)[2]; atebrină (Mepacrin) 10 mg/kg.corp/zi timp de 10—14 zile. *Tratamentul suportiv* vizează deficiențele imune (IgG provenită din gammaglobulină, în doze mari), reducerea dozelor sau sistarea tratamentului cu corticosteroizi și imunosupresive, atmosferă umedă, oxigenoterapie în incubator sau izoletă, alimentație prin gavaj sau parenterală în cazuri severe, transfuzii de sînge (în caz de anemie cu Hb sub 8—9 g%). *Blocada alveolo-capilară* (ventilo-sanguină) severă va fi influențată prin ventilație asistată, recomandată atunci cînd pH-ul sanguin scade sub 7,25, paO_2 scade sub 60 mmHg și pCO_2 crește peste 60 mmHg.

Tratamentul complicațiilor (bacteriene) are importanță majoră.

Evoluția bolii este de 2—6 săptămîni pînă la mai multe luni. Deși au fost raportate vindecări în 60—80% din cazuri, *prognosticul* rămîne rezervat.

ALTE PNEUMOPATII

Fibroza pulmonară idiopatică difuză

(sindromul Hamman-Rich)

Apare ocazional la sugar și copil, ca o boală cronică de cauză necunoscută (unele cazuri sînt familiale) cu evoluție progresivă și sfîrșit letal.

Clinic, are debut insidios, cu dispnee tuse (uneori sanguinolentă), afebrilitate. Boala progresează cu anorexie, fatigabilitate, subponderabilitate. Fibroza interstițială și blocul alveolocapilar sînt responsabile de insuficiența pulmonară progresivă și de cianoză. În evoluție se ajunge la insuficiență cardiacă dreaptă și degete hipocratice. *Radiologic*, prezintă aspect granulic sau reticular diseminat, sau condensări micronodulare.

Complicații: infecții intercurente frecvente și adesea grave.

Histopatologic: infiltrație celulară limfocitară, plasmocitară și, ocazional, eozinofilie a pereților alveolari, a canalelor alveolare și țesutului peribronșic; ulterior proliferarea difuză a țesutului fibros care progresează extensiv, a lobilor sau plămînilor în totalitate; se asociază exsudat intraalveolar.

Tratamentul constă din corticosteroizi, care au efecte simptomatice (limitează progresiunea bolii și ameliorează funcția pulmonară).

Hemosideroza pulmonară

Include un număr de entități rare, a căror particularitate comună este depunerea de hemosiderină în plămîni. Depozitele hemosiderinice sînt consecința hemoragiei alveolare difuze, fie ca boală primară, fie secundar unei boli cardiace sau vasculare sistemice.

Hemosideroza pulmonară include mai multe forme clinice:

1) *Hemosideroza pulmonară primară*

   a. Forma idiopatică

   b. Forma asociată cu miocardită

---

[1] Au fost raportate efecte adverse: reacție medulară megaloblastică, insuficiență renală cu retenție azotată, hipoglicemie, hipocalcemie cu hiperfosfatemie, toxicitate hepatică cu creșterea transaminazelor, reacții locale (la locul injecției). Aceste efecte sînt însă mai puțin frecvente decît s-a apreciat.

[2] Fassidar conține 20 mg pyrimethamine și 400 mg sulfadoxine, în 2 ml soluție de injectat. S-au raportat rezultate bune cu această asociere de către unii autori. Alții consideră bune numai rezultatele profilactice. Noi am obținut cele mai bune rezultate cu Lomidine, eventual în asociere cu trimetoprim.

c. Forma asociată cu glomerulonefrită progresivă (sindromul Goodpasture)
d. Forme asociate cu precipitine la laptele de vacă

2) *Hemosideroza pulmonară secundară*

a. Forma secundară bolii de inimă
b. Forma cu manifestări de boală difuză de colagen sau purpură anafilactoidă

Forma idiopatică are cauză necunoscută, debutează în copilărie cu semne de boală pulmonară recurentă sau cronică: tuse, hemoptizie, tahicardie, dispnee, tahipnee, *wheezing* şi ocazional, cianoză şi oboseală, asociate cu paloare. Paraclinic: leucocitoză, anemie refractară la tratament, hiposideremică şi microcitară, modificări radiologice pseudomiliare cu atelectazii secundare, emfizem şi limfadenopatie mediastinală. Bolnavul poate vărsa conţinut sanguin (spută sanguinolentă înghiţită) sau prezintă hemoragii oculte în scaune. Febra este intermitentă, marcînd perioadele de acutizare (2—4 zile). În conţinutul de spălătură gastrică se pot găsi macrofage. *Histopatologic* (fig. 71): hiperplazie epitelială alveolară, macrofage cu hemosiderină, fibroză interstiţială şi scleroză a vaselor sanguine mici. Moartea survine în 1—5 ani de la debut, cu hemoragie pulmonară şi insuficienţă cardiacă. Corticosteroizii produc uneori remisiuni, alteori nici un efect. Desferoxiamina este folosită în scopul chelării fierului.

Fig. 71. Hemosideroză pulmonară esenţială. Modificări histologice pulmonare.

Hemosideroza asociată cu precipitine la laptele de vacă. Relaţia cauzală dintre reactivitatea la lapte şi hemosideroza pulmonară este necunoscută. Bolnavii au un titru seric crescut de precipitine pentru constituenţi multipli ai laptelui de vacă; ei pot prezenta concomitent rinită cronică, otită medie şi întîrzierea în creştere. Dieta fără lapte aduce ameliorări (inconstante, însă).

Forma secundară bolii de inimă. Stenoza mitrală, în stadiul de insuficienţă cardiacă poate produce creşterea presiunii capilare pulmonare şi hemosideroză consecutivă, la copilul mare.

Forma cu manifestări de boală difuză de colagen sau purpură anafilactoidă sînt eventualităţi rare, chiar la vîrstele mari; leziuni de poliarterită nodoasă localizate pulmonar. Există şi posibilitatea ca artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic şi reumatismul articular acut să se însoţească de hemosideroză pulmonară, ca efect al unei vascularite difuze. Asocierea hemosiderozei cu purpura anafilactoidă sau purpura trombocitopenică este şi mai rară.

Diagnosticul pozitiv al hemosiderozei pulmonare include: tuse, hemoptizii, dispnee, *wheezing*, ronhusuri, cianoză; sîngerări pulmonare episodice cu febră, tahicardie, tahipnee, leucocitoză, VSH accelerată, dureri abdominale; anemie severă prin deficienţă de fier.

ATELECTAZIA

Atelectaziile (sindroame radiologice de condensare-retracţie) sînt tulburări de ventilaţie bronşică frecvente.

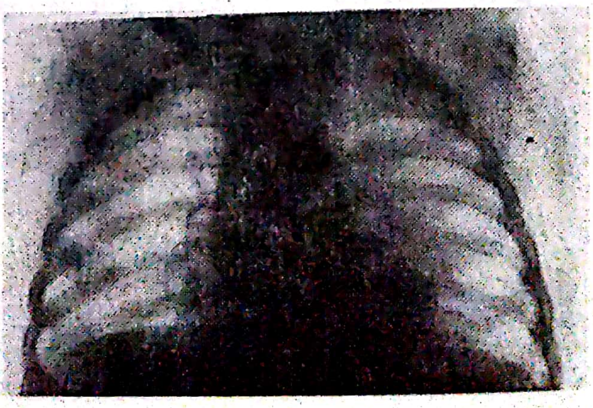
Etiologic, frecvenţa este relativ mare. Cauzele se pot grupa în extrinseci şi intrinseci. Presiunea directă asupra parenchimului pulmonar, bronhiilor şi bronhiolelor realizează obstrucţia *extrinsecă* sau extramurală. Factorii externi (extrinseci) pot acţiona pe 4 căi: 1. interferînd mişcările cutiei toracice: anomalii neuromusculare, ca în paralizia cerebrală, poliomielită, atrofie musculară spinală, miastenie gravă; deformații osoase ca în rahitism, scolioză, cifoză; sclerodermie; comprimarea toracelui prin mulaj sau „bandaj“chirurgical; 2. mișcări defectuoase ale diafragmului (paralizia frenicului, presiunea abdominală crescută); 3. revărsate pleurale, pneumotorax, tumori intratoracice, hernie diafragmatică, care interferează cu expansiunea plămînilor; 4. compresiune externă pe bronhii, împiedicînd prin obstrucția completă pătrunderea aerului (ganglioni limfatici hipertrofiați, mărirea inimii etc.). Obstrucția intrabronșică sau intrabronșiolitică, *intrinsecă* sau intramurală se poate produce prin corpi străini, țesut granulomatos (în tuberculoză), hipersecreție și/sau constricție (mucoviscidoză, alergie, bronșită, laringotraheobronșită) etc. Obstrucția uneia sau mai multor bronhiole în anumite teritorii poate fi, de asemenea, produsă de una dintre cauzele menționate, dar obstrucția bronhiolară difuză este cel mai adesea produsă de bronșiolită, de pneumonia interstițială sau de astm. Emfizemul obstructiv generalizat rezultă inițial din asemenea obstrucții bronhiolare. În măsura în care modificările patologice progresează, unele dintre bronhiole sînt complet obstruate, ducînd la alternanța de mici teritorii de atelectazie cu zone de emfizem. Opacitățile atelectatice sînt relativ comune în bronșiolită, astm și în infecții pulmonare difuze asociate cu mucoviscidoză. Pentru a se produce colabarea, factorul cauzal trebuie să împiedice complet pătrunderea aerului în alveole pe o perioadă suficient de lungă pentru ca aerul alveolar stagnant să fie absorbit în torentul sanguin. Orice factor responsabil de micșorarea amplitudinii excursiilor respiratorii sau de paralizia unor mușchi respiratori poate contribui la producerea atelectaziei. Stimulii reflecși pot avea rol declanșator inițial. Au fost demonstrați cel puțin trei factori (embolie pulmonară, manipulare intraabdominală și traumatisme ale peretelui toracic) care sînt capabile să inițieze bronhoconstricție și bronhosecreție. Alergia poate fi, de asemenea, responsabilă de atelectazie prin spasm al musculaturii bronșice și bronșiolitice și prin exsudat, care le astupă lumenul. Exsudatul și mucusul vîscos sînt cauză de atelectazie în mucoviscidoză.

Anatomopatologic, teritoriile atelectatice sînt neaerate, congestive, roșii-întunecate, de consistență fermă. În zonele vecine plămînul este depresibil sau emfizematos. Cînd atelectazia este extensivă (unul sau mai mulți lobi) există în mod obișnuit, emfizem compensator al plămînului rămas aerat.

Clinic, simptomele variază în funcție de cauza și extinderea teritoriului atelectatic. Atelectaziile asimptomatice pot fi doar aparent asimptomatice. În formele mai întinse și, în special, brusc instalate, se notează dispnee cu tahipnee și respirație superficială, tahicardie și cianoză intensă. După înlăturarea obstrucției, simptomele dispar rapid. Chiar în atelectaziile lobare emfizemul compensator al țesutului pulmonar adiacent poate face ca examenul percutoriu să rămînă negativ. Respirația și murmurul vezicular sînt diminuate sau absente în teritoriile atelectatice întinse.

Examenul radiologic este decisiv în stabilirea diagnosticului pozitiv. Atelectaziile puțin întinse sînt foarte greu de diferențiat de condensările pneumonice (fig. 72). În formele mai întinse, sindromul de *retracție* devine însă evident. În formele uni-, multilobare sau hemitoracice semnele radiologice sînt caracteristice: opacitate omogenă, de inten-

Fig. 72. Atelectazie apicală dreaptă; aspect radiografic.



sitate subcostală, spaţii intercostale micşorate, „pensate“, scizură tracţionată de lobul atelectatic cu convexitatea în aceeaşi direcţie, diafragm tracţionat în (formele inferioare sau hemitoracice), mediastin tracţionat spre partea afectată.

Examenul bronhoscopic va releva o ramură bronşică, principală, colabată sau obstruată, cînd obstrucţia este situată la joncţiunea traheobronşică şi poate, de asemenea, să scoată la iveală natura obstrucţiei.

O *formă clinică* particulară este *colapsul (atelectazia)* masiv pulmonar. Uni- sau bilateral, acesta poate fi consecinţa aspirării unui corp străin (fie solid şi voluminos, fie lichid [1]) care obstruează bronhia principală, pneumotoraxului în tensiune, mai rar, astmului, pneumoniei, paraliziilor poliomielitice sau difterice şi, încă şi mai rar, traumatismelor şi complicaţiilor postoperatorii toracice. Intervin cu incidenţă sau cu coeficient patogenetic variabil: imobilizarea sau reducerea activităţii funcţionale a diafragmului sau altor muşchi respiratori, obstruarea întregului arbore bronşic şi abolirea reflexului de tuse. Semnele funcţionale (dispneea, cianoza şi tahicardia) sînt foarte intense. Se adaugă anxietatea şi durerea toracică (în măsura în care pot fi apreciate la vîrstele mici) şi ascensiunea termică. Dacă accidentul este brutal, poate antrena imediat asfixia şi moartea. Simptomele fizice sînt mult mai caracteristice decît în formele limitate, descrise anterior. Hemitoracele afectat apare plat sau retractat. Excursiile respiratorii sînt limitate. Respiraţia şi murmurul vezicular sînt slabe sau absente. Lobii inferiori sînt mai frecvent implicaţi decît cei superiori. Inima şi mediastinul sînt deplasate spre plămînul afectat şi acest fenomen de retracţie este evident nu numai radiologic, ci şi clinic (dar în mai mică măsură).

Prognosticul atelectaziilor depinde mai întîi de cauză. Dacă obstrucţia dispare spontan sau este îndepărtată terapeutic, dispare şi atelectazia, curînd după aceea, cu excepţia fenomenelor complicate cu infecţii secundare. În cazurile persistente, se ajunge în timp la bronşiectazie (complicaţie frecventă), sau, ocazional, la abces pulmonar. Formele bilaterale (colapsul masiv bilateral) sînt rapid letale dacă nu se face imediat bronhoscopie, bronhoaspiraţie şi ventilaţie asistată. Dacă este unilateral, colapsul masiv poate avea un prognostic mai bun.

Tratamentul profilactic vizează toate cauzele îmbolnăvirilor cu tulburare de ventilaţie bronşică, inclusiv accidentele postoperatorii, prezenţa secreţiilor orofaringiene, care trebuie rapid şi frecvent aspirate, poziţia copilului (trebuie schimbată frecvent) şi aplicarea unor bandaje toracice sau abdominale strînse. Tratamentul curativ se practică prin metode bronhologice [2]. Înainte de cura bronşică radicală, sînt indicate poziţia pe partea neafectată şi schimbările dese de poziţie. Respiraţiile voluntare profunde [3] aduc beneficii. De asemenea, oxigenoterapia (îndeosebi în formele intens dispneizante). Atropina şi morfina sînt contraindicate. Formele determinate de infecţii beneficiază decisiv de antibiotice. După cura bronşică, este uneori necesară (în formele de colaps masiv, mai ales dacă a fost bilateral) ventilaţia asistată.

EMFIZEMUL PULMONAR

Este consecinţa distensiei sau rupturilor alveolare generalizate sau localizate (sistematizate sau nesistematizate). Se descriu următoarele forme: emfizemul compensator; emfizemul obstructiv localizat, dobîndit; emfizemul obstructiv lobar congenital; emfizemul obstructiv generalizat; emfizemul bulos și emfizemul subcutanat survenit în urma unei afecțiuni respiratorii.

---

[1] Apă, sînge, lichid amniotic, alimente, lichide etc.

[2] Examenul bronhoscopic este indicat ori de cîte ori atelectazia persistă mai mult timp şi se practică imediat, dacă există suspiciunea prezenţei unui corp străin (indiferent de natura acestuia).

[3] Irealizabile la sugar.

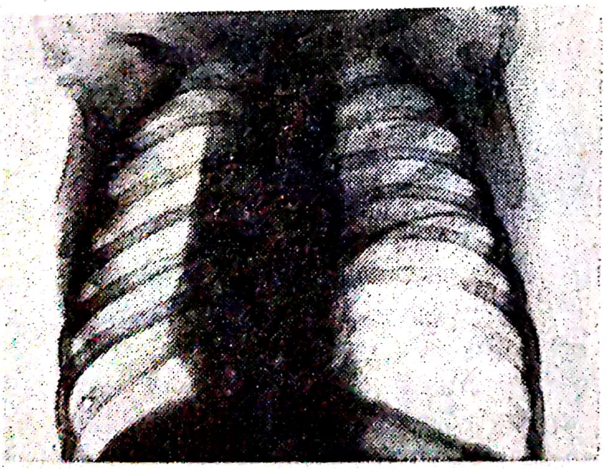
Diagnostic pozitiv, include: boala progresivă; tuse, dispnee, hiperdistensie pulmonară; histobioptic: distensia și distrugerea alveolelor.

Emfizemul compensator poate fi acut sau cronic și survine ori de cîte ori teritorii pulmonare sînt parțial sau complet neaerate, indiferent dacă este vorba de o cauză bronșică sau pulmonară (atelectazie, pneumonie) sau dacă colabarea este consecința unui revărsat pleural aerian (pneumotorax) sau lichidian (empiem).

Emfizemul obstructiv localizat dobîndit[1] poate fi lobar (obstruarea parțială a unei bronhii principale) sau lobular (este obstruată o bronhie secundară).

Etiologic, se includ corpii străini și reacția inflamatorie declanșată de aceștia, tuberculoza bronșică și mai ales a ganglionilor traheobronșici și, excepțional, tumorile intrabronșice sau mediastinale.

Fig. 73. Chist aerian congenital gigant la baza plămînului stîng; deplasarea mediastinului spre dreapta (aspect radiografic).



La examenul *clinic*, se observă: hipersonoritate corespunzătoare lobului afectat și o diminuare a respirației. Destinderea plămînului poate antrena deplasarea mediastinului spre partea opusă.

Radiologic, teritoriul emfizematos nu se micșorează în expirație, în timp ce inima și mediastinul se deplasează de partea opusă.

Emfizemul obstructiv lobar sau pulmonar congenital (chist aeric congenital) poate fi luat în discuție la nou-născut și la sugarul foarte mic după o detresă respiratorie severă.

Clinic, simptomele devin aparente în perioada neonatală sau pot întîrzia să apară pînă la vîrsta de 5 — 6 luni[2]. Este implicat un lob, parțial sau în întregime (mai frecvent lobul superior stîng) sau un plămîn în totalitate. În unele cazuri cauza obstrucției nu poate fi demonstrată, dar este probabil să fie produsă printr-un mecanism de supapă fiind atribuită unui defect de cartilaj bronșic, unei plici mucoase care creează un fel de valvă obstructivă, unei stenoze bronșice, unor compresiuni externe prin vase aberante, tumorilor și altor cauze. Cînd distensia este considerabilă, lobul emfizematos comprimă lobul sau lobii sănătoși în jos sau în sus, iar dacă tot plămînul este emfizematos, *herniază* prin extindere dincolo de linia mediană în mediastin, remaniindu-și sediul toracic și comprimînd progresiv plămînul opus. În aceste situații este indicată lobectomia sau pneumectomia. Emfizemul tuturor celor 3 lobi ai plămînului drept se produce prin poziția anormală a arterei pulmonare care comprimă parțial bronhia principală dreaptă.

Emfizemul obstructiv generalizat în care sînt implicate bronhiolele este o eventualitate frecvent întîlnită la sugar, survenind

---

[1] Obstructiv sau generalizat, emfizemul este consecința unei tulburări de ventilație bronșică sau bronșiolitică. În acest mod aerul se acumulează în teritoriile situate distal față de obstrucție. Ca și în cealaltă formă de tulburare a ventilației bronșice, atelectazia, obstrucția poate fi intrabronșică sau extrabronșică.

[2] Perioade evolutive progresive, alternînd cu lungi perioade de stabilizare; pot apărea infecții secundare.

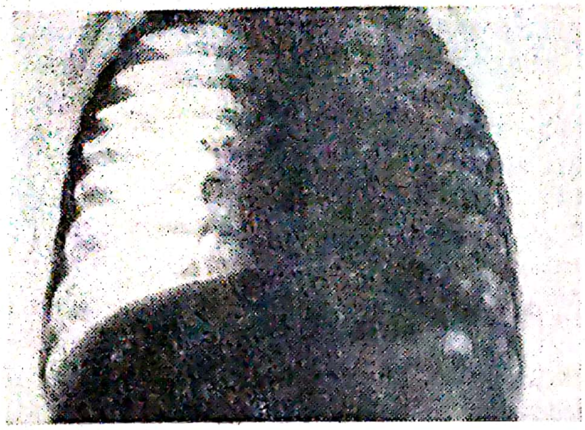


Fig. 74. Malformaţie adenomatoidă chistică a plămînului stîng; aspect radiografic „în fagure".

în *circumstanţe etiologice variate:* infecţii asociate cu fibroză chistică (mucoviscidoză), bronşiolită acută, pneumonie interstiţială, forme atipice de laringotraheobronşită, aspirare de pudră de stearat de zinc, congestie pasivă cronică, secundară leziunilor congenitale de inimă şi tuberculoză miliară. Astmul este o cauză frecventă la copil, la sugar, această eventualitate fiind mult mai rară. Parenchimul pulmonar emfizematos este mai palid decît în mod obişnuit (roz deschis). În mod normal, plămînul este destins. Prin ruptura septurilor alveolare, ca urmare a reducerii elasticităţii pe o perioadă mai lungă de timp şi prin stabilirea unor comunicări interalveolare (un fel de săculeţe de aer, destinse), aerul poate pătrunde în ţesutul interstiţial (emfizem interstiţial), avînd drept consecinţă posibilă *pneumomediastinul* şi *pneumotoraxul*. Clinic, emfizemul mediastinal se caracterizează prin dispnee expiratorie. Din cauza creşterii relative a dificultăţii respiratorii (mai accentuată în expiraţie decît în inspiraţie), aerul este reţinut în alveole, plămînii devin supradestinşi şi toracele rămîne expansionat în expiraţie. În obstrucţia laringiană se produce reversul acestei stări; interferenţa schimburilor de aer este relativ îngreuiată în inspiraţie, aşa încît inflaţia plămînilor nu se poate face complet.

Consecinţele tulburărilor obstructive de ventilaţie, de tip emfizematos sînt: creşterea frecvenţei respiraţiilor (tahipnee) şi descreşterea excursiilor respiratorii, determinate de hiperdistensia alveolelor pulmonare prin golire incompletă a bronhiolelor strîmtorate. „Setea" de aer este responsabilă de mişcările respiratorii forţate şi de punerea în funcţie sau de hiperactivitatea muşchilor respiratori accesori (se produce tiraj suprasternal, supraclavicular, subcostal şi intercostal [1]). Cianoza este prezentă în cazurile severe. La percuţie se percepe hipersonoritate, iar la auscultaţie faza inspiratorie este mai puţin proeminentă decît faza expiratorie, care este prelungită şi dificilă. Se pot percepe raluri fine sau medii.

Examenul radiologic are cea mai mare valoare în stabilirea diagnosticului. Diafragmul este coborît şi aplatizat. Coastele sînt depărtate. Cîmpurile pulmonare au densitate scăzută. Există restricţia evidentă a mişcărilor diafragmului. Ascensiunea normală a diafragmului în expiraţie este scăzută şi excursiile diafragmului, coborît şi aplatizat, sînt abia perceptibile. O altă dovadă a retenţiei aerului în plămîni în expiraţie este creşterea paradoxală a diametrului toracelui în această fază, sugerînd că plămînii emfizematoşi sînt pur şi simplu forţaţi din interior de diferitele poziţii ale diafragmului în activitate. Efortul respirator abdominal este relativ mai puternic decît al muşchilor intercostali.

Emfizemul bulos. Bulele de emfizem, chisturile pulmonare sau pneumocelele sînt consecinţa unor supradistensii sau rupturi de alveole [1]. Distensia şi rupturile determină fie o simplă cavitate (bulă), fie cavităţi multiloculare. Bulele apar cel mai frecvent în pneumonii (în special în pneumonia stafilococică, atît în faza acută, cît şi ca sechele). Se pot produce, de asemenea, la sugarii cu leziuni tuberculoase care au primit tratament antibacterian specific. Evoluţia este extensivă, chisturile putînd ajunge la dimensiuni foarte mari. Pot fi integral aerice sau pot avea şi conţinut lichid, realizînd uneori niveluri hidroaerice demonstrabile radiologic.

---

[1] Tirajul nu este atît de accentuat ca în obstrucţia laringiană sau traheală pentru că este limitat de suprainflaţie. Există o oarecare reducere a toracelui cu supradistensie emfizematoasă în cursul expiraţiei, în contrast cu toracele turtit, atît în inspiraţie, cît şi în expiraţie, caracteristic obstrucţiei laringiene. Nu există disfonie sau stridor ca în obstrucţia laringiană. *Wheezing*-ul este în mod obişnuit, perceptibil în astm.

Diagnosticul diferenţial se face cu abcesele pulmonare, elementul evolutiv fiind decisiv în diferenţiere.

Tratamentul este bronhologic (bronhoaspiraţie) sau chirurgical (exsuflare, drenaj prin sifonare, ca şi în pneumotorax sau piopneumotorax). În caz de persistenţă îndelungată a bulelor (bule reziduale ireductibile), cu consecinţe respiratorii şi cardiace severe este necesară exereza.

PLEUREZIILE

Procesele inflamatorii ale pleurei pot fi clasificate după natura exsudatului în trei categorii mari: pleurezii uscate sau plastice (pleurite), pleurezii serofibrinoase şi/sau serosanguinolente şi pleurezii purulente (empiemul pleural).

Pleurezia uscată sau plastică

Pleurezia plastică este rară la sugar şi copil, ca entitate separată. Poate apărea însă ca manifestare parapneumonică în pneumonia pneumococică sau în alte infecţii pulmonare bacteriene; de asemenea, poate însoţi tuberculoza şi unele boli mezenchimale. Procesul patologic este, de obicei, limitat la pleura viscerală care are aspect neregulat şi este acoperită de un strat gros, galben-verzui de fibrină; obişnuit există cantităţi mici de exsudat seros gălbui cu tendinţă la coagulare spontană după extragere. Aderenţele între suprafeţele pleurale se dezvoltă rapid, în special în cazurile care însoţesc tuberculoza. Rareori, depozitele de fibrină şi aderenţele sînt atît de severe încît să producă fibrotorax cu limitarea mişcărilor respiratorii.

Semnele şi simptomele clinice sînt, de cele mai multe ori, mascate de boala primară. Durerea, simptomul principal, este exacerbată de mişcările respiratorii ample, tuse sau efort şi este responsabilă de limitarea amplitudinii respiraţiilor. Examenul obiectiv poate decela matitate la percuţie şi diminuarea murmurului vezicular, cînd stratul de exsudat este gros. Boala poate evolua şi asimptomatic, examenul radiologic fiind indispensabil pentru punerea diagnosticului.

Diagnosticul diferenţial se face cu pleurodinia epidemică, traumatismul toracic (fracturi ale coastelor), herpes zoster, boli ale vezicii biliare, tumori ale coloanei vertebrale. În absenţa evidenţei clinice, a exsudatului, se recomandă totuşi puncţia pleurală în cazurile suspecte (permite extragerea unor cantităţi mici de lichid), pentru a preciza etiologia bacteriană a bolii care însoţeşte o pneumonie acută. Evoluţia mai lungă de o săptămînă ridică suspiciunea etiologiei tuberculoase.

Tratamentul este acela al bolii de bază.

Pleurezia serofibrinoasă

Este de asemenea parapneumonică sau asociată proceselor inflamatorii abdominale sau mediastinale. Acest tip de exsudat însoţeşte ocazional bolile mezenchimului (LED, RAA, periarterită nodoasă) sau neoplasmele pulmonare, pleurale sau mediastinale primare şi/sau metastatice; în acestea din urmă pleurezia este însă obişnuit serohemoragică. Tuberculoza a fost considerată la copilul mare, cauza cea mai frecventă a pleureziei serofibrinoase dar în zonele în care această boală a devenit rară, pneumococii sînt agenţii infecţioşi cei mai comuni.

---

[1] Prin ruperea alveolelor supradestinse poate apărea emfizem interstiţial şi chiar pneumomediastin sau pneumotorax.

Manifestări clinice. Debutul bolii este uneori brutal, cu febră, frison, junghi toracic; alteori apar semne premonitorii generale (oboseală, apatie) şi/sau locale (junghi toracic). Frecvent, pleurezia serofibrinoasă este precedată de tipul plastic, pe măsură însă ce lichidul pleural creşte cantitativ, durerea dispare, bolnavul devine aproape asimptomatic pentru a prezenta o simptomatologie funcţională şi fizică impresionantă în momentul colectării unei cantităţi mari de lichid. Bolnavul prezintă durere toracică, tuse chinuitoare (seacă, inconstantă), dispnee, agravată în raport cu creşterea cantităţii de exsudat, febră neregulată (38—39°), apatie, moderată oligurie, anorexie. Examenul obiectiv relevă la inspecţie aspectul static al hemitoracelui afectat (bolnavul preferă să doarmă pe partea bolnavă) cu lărgirea spaţiilor intercostale şi diminuarea amplitudinii mişcărilor respiratorii; palparea pune în evidenţă abolirea vibraţiilor locale la nivelul exsudatului; percutoriu se decelează matitate francă în partea inferioară a toracelui, submatitate şi apoi sonoritate spre partea superioară (limita superioară a matităţii este parabolică, cu vîrful în axilă, cînd exsudatul este în cantitate mare; curba lui Damoiseau) iar ascultaţia arată diminuarea sau abolirea murmurului vezicular la nivelul exsudatului. Dacă este prezentă o pneumonie masivă pot fi decelate raluri iar frecăturile pleurale apar la debutul bolii sau în perioada de vindecare. Obişnuit, procesul este unilateral.

Examenul radiologic evidenţiază prezenţa exsudatului, sediul şi întinderea acestuia. Efuziunile pleurale mici produc voalarea sinusurilor costodiafragmatice iar cele mari opacifierea bazală netă, difuză, omogenă, marginea superioară a exsudatului superpozîndu-se curbei lui Damoiseau.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu pneumoniile bacteriene masive, chistul hidatic pulmonar, neoplasmul pulmonar. Toracenteza va fi efectuată cînd sîntem siguri de existenţa efuziunii pleurale dar şi cînd aceasta este numai suspectată, pentru a putea detecta infecţia bacteriană acută sau bacilul Koch. În plus, toracenteza diferenţiază pleurezia serofibrinoasă de cea purulentă, de hidrotorax, hemo- şi chilotorax. Examinarea bacteriană a exsudatului este indispensabilă pentru diferenţierea pleureziei serofibrinoase de cea purulentă; în prima, lichidul este clar sau opalescent cu puţine leucocite, dar poate deveni repede purulent, natura lui depinzînd de momentul efectuării toracentezei în cursul evoluţiei bolii. În hidrotorax, lichidul are o greutate specifică sub 1 015 şi numai cîteva celule mezoteliale iar chilo- şi hemotoraxul au exsudate distinctive.

Evoluţia este în general favorabilă: dacă exsudatul nu devine purulent se rezoarbe relativ rapid mai ales atunci cînd însoţeşte o pneumonie bacteriană. Rezorbţia poate antrena constituirea de aderenţe între foiţele pleurale, fără afectare funcţională evidentă, sau se produce o îngroşare pleurală care poate fi confundată cu mici cantităţi de lichid. Evoluţia este mai lentă în cazul asocierii cu boli ale mezenchimului sau în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă.

Tratamentul este, de asemenea, acela al bolii de bază. Toracenteza, practicată în scop diagnostic, permite extragerea unei cantităţi mai mari de lichid. Dacă boala de bază este corect tratată nu va fi nevoie ulterior de drenaj pleural; reacumularea lichidului în cavitatea pleurală cu incomodarea mişcărilor respiratorii impune repetarea drenajului.

Capitolul IX

BOLI ALE APARATULUI CARDIO-VASCULAR

MIOCARDITA

Este un proces inflamator cu evoluţie acută, subacută sau cronică, localizat la nivelul miocardului; poate avea etiologie variată (bacteriană, virală nespecifică, reumatică sau alte cauze). La copil cea mai frecventă formă de miocardită este *miocardita reumatică* (v. RAA), apoi miocarditele de etiologie virală, etichetate „*idiopatice*“ sau *izolate*, cu frecvenţă mare la nou-născut şi sugar. Miocardita difterică este, în prezent, excepţională. Prin tehnici virusologice s-a demonstrat că multe forme idiopatice de miocardită au etiologie virală, dar identificarea noţiunii de „viral“ cu cea de „idiopatic“ este inadecvată.

Clasificare. La nou-născut şi sugar miocardopatiile primare pot fi clasificate etiologic astfel:

1) Miocardopatii *idiopatice* (de etiologie necunoscută).
2) Miocardite *inflamatorii primare*:
   a) infecţioase: virale, bacteriene cu rickettsii, spirochete, fungi etc.;
   b) infecţios-imune: post-virale.
3) Miocardopatii *neinflamatorii*:
   a) metabolice;
   b) „toxice“;
   c) alte forme: fibroelastoză, fibroză endomiocardică, hipertrofia miocardică familială, fibroza endomiocardică difuză idiopatică, stenoza subaortică hipertrofică idiopatică.

Etiologic, cele mai frecvente miocardite inflamatorii primare la nou-născut şi sugar au etiologie virală. Este dificilă aprecierea incidenţei din cauza dificultăţilor stabilirii diagnosticului şi diferenţierii de formele primare neinflamatorii, în special fibroelastoza. A fost raportată frecvenţa de 0,2%, dar anatomopatologic se cunoaşte o frecvenţă de 2 ori mai mare.

Virusurile pot produce boala miocardică prin două mecanisme patogenice: direct (acut, infecţios) şi indirect (prin mecanism imun). În boala primară infecţia poate determina atît o afecţiune inflamatorie acută cît şi o reacţie imună de hipersensibilitate. Dintre agenţii virali, cel mai mare cardiotropism au virusurile Coxsakie B (toate tipurile antigenice de la B_1 la B_6), care au fost izolate din miocardul multor nou-născuţi cu forme letale de miocardită. Dacă la nou-născuţi virusul Coxsakie B produce miocardită infecţioasă precoce şi severă, la vîrstele mari este mai comună forma tardivă, postinfecţioasă (indirectă) cu caracter de boală imună dar cu evoluţie în general benignă.

Simptomatologia clinică. În mod obişnuit există două forme (modele) de manifestare clinică:

Prima formă este mai frecventă la nou-născut şi se caracterizează clinic prin debutul brusc al insuficienţei cardiace congestive, survenită după 12—24 de ore de stare bună de sănătate. Uneori există elemente epidemiologice sugestive, familiale (materne) sau de colectivitate. Nou-născutul refuză alimentaţia, prezintă vărsături, starea generală se alterează de la început (letargică). La puţin timp după debut devin evidente toate semnele de insuficienţă cardiacă globală: *tahipnee*, cianoză periferică cu piele palid-cenuşie, raluri umede la ambele baze (detresa respiratorie şi cianoza sînt prezente la 50% din cazuri): *tahicardie* — cu puls rapid, slab, filiform; *cardiomegalie* şi modificări electrocardiografice (tahicardia, cardiomegalia şi modificările electrocardiografice sînt prezente la 50% din cazuri); sufluri sistolice de insuficienţă mitrală sau tricuspidiană, inconstante sau discrete, de joasă intensitate; *hepatomegalie* (prezentă la 1/3 din cazuri); pulsaţii ale venelor jugulare şi edeme discrete la faţă şi extremităţi. Temperatura este anormală la 3/4 din cazuri (uneori hipotermie). Bolnavii cu afectare miocardică severă prezintă de obicei semne de infectare a altor organe şi sisteme. La aproximativ 10% din nou-născuţi miocardita debutează cu *colaps cardiogen* sever (uneori letal), apărut subit, precedat de hipotermia extremă sau răcirea extremităţilor. Este rar debutul brusc, cu semne de insuficienţă cardiacă congestivă, la sugarul de 6—12 luni.

A doua formă de manifestare clinică, se caracterizează prin existenţa unui istoric de infecţie respiratorie de tract superior sau gastrointestinală care precede, cu 7—10 zile pînă la 1 lună, tabloul clinic de miocardită. După vindecarea acestui episod infecţios, apare febra (uneori de tip septic) şi o stare de indispoziţie, fatigabilitate şi dispnee (care se accentuează la plîns, ţipăt), nelinişte şi agitaţie psihomotorie. Poate apărea şi durerea abdominală, însoţită sau precedată de anorexie, vărsături rebele la tratament şi diaree moderată. Ulterior se instalează progresiv, insuficienţa cardiacă. Tahicardia este accentuată, 180—200 bătăi/minut, dispneea are caracter paroxistic, cu tiraj intercostal, bătăi ale aripilor nasului şi accese de tuse sacadată, moniliformă. Acest tablou clinic simulează perfect pneumonia sau bronhopneumonia sugarului, survenite după episodul „gripal“ iniţial. Cianoza şi prezenţa ralurilor pulmonare congestive (subcrepitante fine, în focare mobile), favorizează confuzia. Hepatomegalia este dureroasă, importantă şi variabilă la intervale mici. Oliguria este discretă, iar edemele de obicei lipsesc. Suflurile cardiace sînt puţin intense (gradul I—II/VI), scurte, precoce, localizate parasternal sau apical. Ritmul de galop este prezent în formele severe şi agravează decompensarea. Această formă clinică de miocardită este mai frecventă la sugarul mare (6—12 luni) şi la copil.

Examenele de laborator — furnizează date puţin semnificative. *VSH* este moderat accelerată (20—30 mm/oră) şi poate rămîne crescută pînă la 1—2 luni. *Leucopenia* cu deviere la stînga a formulei leucocitare este inconstantă. *ASLO* şi *fibrinemia* sînt normale. *Transaminazele serice* sînt variabil crescute (în unele cazuri se înregistrează creşteri foarte mari).

Radiografia toracică (cardio-pulmonară) arată, de cele mai multe ori, o mărire accentuată a umbrei cardiace, cu depăşire semnificativă a indicelui cardio-toracic (normal 0,55), cu cinetică diminuată şi stază hilară. Cardiomegalia implică toate cele patru camere ale cordului. Adesea cardiomegalia poate fi confundată cu pericardita sau cu hipertrofia timică (pseudocardiomegalie).

Angiocardiografia arată creşterea diametrelor camerelor inimii în raport cu grosimea pereţilor inimii (permite diferenţierea de miocardopatii neinflamatorii, în special de fibroelastoza endomiocardică, în care raportul este invers).

Electrocardiograma (ECG) este mai variabilă decît la alte vîrste. În faza acută este evident microvoltajul complexelor QRS în conducerile standard şi precordiale. În perioada de ameliorare, creşterea voltajului complexelor sugerează *hipertrofia ventriculară stîngă* (mai rară şi mai puţin semnificativă decît în fibroelastoză), pentru ca vindecarea să fie marcată de revenirea la normal a complexelor QRS. *Tulburările de repolarizare* sînt totdeauna prezente. Segmentul ST este subdenivelat, intervalul QT prelungit, (peste valorile fiziologice), iar unda T poate fi aplatizată, izoelectrică sau inversată în conducerile standard I, II, în a VF şi precordialele stîngi. Relativ frecvent sînt asociate tulburările de ritm (extrasistole) şi tulburările de conducere atrioventriculară şi intraventriculară (blocuri de grad variat).

Examenul histopatologic. Mai rar leziunile sînt limitate numai la miocard; ele cuprind, de obicei, şi celelalte straturi ale inimii, inclusiv pericardul. Această observaţie a dus la concluzia că „separarea dintre miocardită şi pericardită este arti-

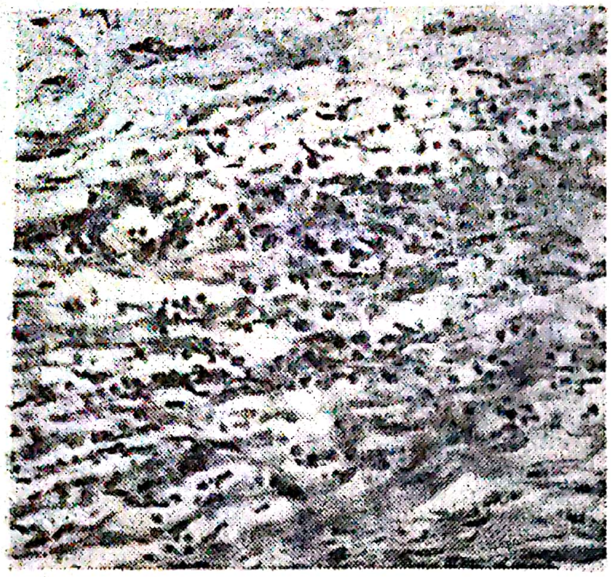


Fig. 75. Miocardită interstiţială; aspect histopatologic. Fibre miocardice disociate prin edem şi infiltrat inflamator polimorf (mono- şi polinucleare) (D. Pietraru).

ficială şi poate fi folosită numai din necesitatea clinică de a indica manifestarea care predomină" Au fost descrise trei tipuri histopatologice:

— *tipul izolat* (imun) în care predomină infiltraţia interstiţială (fig. 75) descrisă de Fiedler (infiltrate interstiţiale leucocitare cu aspect de „cuiburi");

— *tipul infecţios* (reprezentînd mai curînd o infecţie sistemică), în care predomină tabloul de degenerescenţă şi necroză (fibre musculare tumefiate şi degenerate, formînd benzi încrucişate; nuclei alteraţi, zone de necroză);

— *tipul mixt* (infiltrativ-interstiţial şi degenerativ-necrotic), în care leziunile infiltrative din zona interstiţială sînt concomitente cu leziunile degenerativ-necrotice ale fibrelor musculare.

Diagnosticul diferenţial. Se face în primul rînd cu fibroelastoza endomiocardică. Particularităţile electrocardiografice ale fibroelastozei (unda S adîncă şi crestată în V_1 şi V_2; prezenţa undei Q, unda R hipervoltată şi unda T inversată — negativă — în V_5 şi V_6, precum şi celelalte modificări ECG) nu sînt decisive pentru eliminarea miocarditei dar se poate considera că semnele de încărcare ventriculară stîngă, prezente în 90% din cazurile de fibroelastoză, reprezintă „elemente de necesitate" pentru acest diagnostic. Debutul bolii la nou-născut sau după vîrsta de 12 luni, pledează mai mult pentru miocardită. Angiografia, ca test de diferenţiere, aduce date utile pentru diagnostic, evaluîndu-se dimensiunile camerelor inimii raportate la grosimea pereţilor (pereţi groşi cu camere mici în fibroelastoză; raport invers în miocardită). În al doilea rînd, diagnosticul diferenţial se face cu alte *miocardopatii*, cu pericardita acută benignă, bolile congenitale structurale de inimă, hipertrofia timică, pneumonia şi bronhopneumonia.

Alte tipuri de miocardopatii

Hipertrofia miocardică idiopatică se caracterizează prin afectarea predominantă a ventriculului stîng şi a septului. Boala poate apărea sporadic sau cu caracter familial. Se poate produce obstrucţia dinamică la ieşirea din ventriculul stîng, realizîndu-se o *stenoză subaortică hipertrofică idiopatică*, accentuată de unele medicamente (Izoproterenol) şi diminuată de altele (blocanţi beta-adrenergici). La sugar forma neobstructivă este mai frecventă.

Fibroza miocardică difuză idiopatică este mai curînd o „descoperire" anatomopatologică. Se poate asocia cu fibroelastoza endocardului. O variantă comună a acestor entităţi este *scleroza endomiocardică*, cu semne electrice de încărcare ventriculară stîngă şi complicaţii tromboembolice frecvente.

Miocarditele toxice sînt diagnosticate la sugarii cu pneumonie, bronşiolită, septicemie etc., la care se pune în evidenţă „un răspuns miocardic anormal". Aceste reacţii sînt mai curînd anomalii biochimice decît leziuni histopatologice. În acest mod, este greu de spus dacă există o cardită toxică reală, sau miocardita toxică este un „mit". Au fost atribuite miocarditei toxice următoarele simptome: tahicardie, mai accentuată decît febra, detresă respiratorie şi stare toxică. Galopul apical poate fi prezent, iar electrocardiografic se înscriu modificări minore ale undei T. Cardiomegalia este inconstantă şi greu de diferenţiat de hipertrofia timică. Hepatomegalia, apreciată după nivelul marginii inferioare este mai mult aparentă (deplasarea ficatului prin coborîrea diafragmului) decît de origine congestivă. Obişnuit lipsesc semnele hemodinamice de miocard insuficient (practicîndu-se cateterismul inimii, în bronşiolită nu s-au găsit astfel de semne).

Cu toate acestea, digitalizarea măreşte forţa de contracţie a miocardului în aceste boli extracardiace „stressante“, acţionînd inotrop pozitiv asupra unei inimi afectate mai mult mecanic decît toxic (tratamentul nu trebuie continuat mai mult de 48 de ore).

De menţionat posibilitatea afectării miocardice în cursul unei game variate de afecţiuni ca: boli parazitare şi fungice (histoplasmoză, trichiniaza, schistosomiaza, boala Chagas, actinomicoza etc.) colagenoze (lupus eritematos diseminat, artrită reumatoidă, periarterită nodoasă, dermatomiozită); boli endocrine (hipertiroidism, cretinism); boli metabolice şi de nutriţie (beriberi); boli neuromusculare (ataxia Friedreich, distrofia musculară progresivă); boli de sînge (leucemii, anemii hemolitice); tumori ale inimii etc.

Tratamentul. Digitala este medicamentul de elecţie, administrarea fiind necesară în toate cazurile. Miocardul inflamat este extrem de sensibil la tonicardice. Din această cauză se face în 24—36 ore digitalizarea cu o doză totală echivalentă cu 2/3 din doza uzuală (v. Insuficienţa cardiacă). Ulterior se va trece la doza de întreţinere: 1/10 — 1/5 din doza de digitalizare la prematur şi nou-născut (i.m.) şi 1/5—1/3 din doza de digitalizare la sugar (oral).

În cursul digitalizării este necesar controlul electrocardiografic repetat (în caz de toxicitate se întrerupe tratamentul, reîncepîndu-se după dispariţia semnelor). Tratamentul de întreţinere durează pînă la revenirea la normal a volumului inimii (mai multe luni, pînă la 1—2 ani). Copilul va fi controlat clinic timp de 2—5 ani. Apariţia anticorpilor antidigitală implică întreruperea tratamentului cu digitalice.

Prednisonul se recomandă în doză de 2—3 mg/kg. corp/zi, ca doză de atac, scăzîndu-se progresiv. Doza de întreţinere va fi administrată pînă la dispariţia semnelor electrice. Cortizonul are efecte antiinflamatorii. Deoarece corticosteroizii pot mări gravitatea bolii şi susceptibilitatea la infecţia virală, se impune prudenţă. Folosirea cortizonului pare raţională în tipul tardiv (imun) al miocarditei.

Diureticele (Furosemid, acid etacrinic) sînt indicate cînd supraîncărcarea activităţii inimii este dovedită şi funcţia renală este adecvată.

Alte măsuri terapeutice, cuprind: dieta fără sare (hiposodată); limitarea solicitării fizice de orice fel (încă două săptămîni de la normalizarea VSH); postura; oxigenoterapia, reducerea directă sau indirectă a volemiei (sîngerare, aplicare de garouri la baza membrelor); corectarea acidozei cu THAM, administrarea de izoproterenol (efect inotrop pozitiv, ameliorează perfuzia coronariană şi periferică).

Chimioterapia antivirală este mai mult „o speranţă de viitor“ în tratamentul miocarditei virale.

Evoluţia. Digitalizarea produce ameliorarea clinică după 12—24 de ore, în formele cu evoluţie favorabilă (reducerea frecvenţei pulsului, dispariţia ralurilor pulmonare, diminuarea volumului hepatic). Semnele radiologice de congestie pulmonară dispar după 2—3 zile. Cardiomegalia poate persista 6—12 luni, iar electrocardiograma se normalizează după o perioadă variabilă (de pînă la 1—2 ani).

Prognosticul. S-a apreciat că miocardita virală primară (cu virus Coxsakie), diagnosticată la nou-născut are o evoluţie letală în 50—75% din cazuri. În realitate, mortalitatea este mai mică deoarece formele uşoare şi cele de gravitate medie, omise sau incorect diagnosticate, nu sînt incluse în statistici. Sugarii mari (6—12 luni) răspund în general bine la tratamentul anticongestiv, şi, mai mult de 50%, se *vindecă complet* (fără sechele şi recurenţe), după 6—12 luni, pînă la 1—5 ani. În unele cazuri, după răspunsul iniţial bun, apar episoade recurente, ce necesită terapie anticongestivă de lungă durată. Prognosticul acestor bolnavi este grav, avînd o evoluţie letală în cîteva luni sau cîţiva ani. Episodul terminal se încheie de obicei *subit*, moartea fiind consecinţa probabilă a unei *„aritmii catastrofale"* (fibrilaţie ventriculară). Formarea trombilor murali şi embolizarea periferică sînt alte eventualităţi posibile de evoluţie.

Sechele. Nu există dovezi că nou-născuţii vindecaţi vor avea ulterior sechele miocardice. La sugarii care au prezentat o dilataţie cardiacă congestivă şi persistentă apare relativ frecvent *fibroelastoza endomiocardică secundară.*

ENDOCARDITA

Este o afecţiune inflamatorie a endocardului (valvular) care poate apărea în cadrul unei infecţii bacteriene primare, sau în cursul unei afecţiuni inflamatorii care interesează ţesutul conjunctiv (RAA).

Endocardita acută malignă este o infecţie bacteriană severă care poate apărea chiar în perioada de nou-născut. Infecţia se poate grefa şi pe endocardul copiilor sănătoşi, dar mai frecvent boala este o complicaţie infecţioasă a bolilor congenitale de inimă sau carditei reumatismale. Etiologic, agentul comun este stafilococul auriu, dar sînt incriminate şi alte microorganisme: bacili gramnegativi, enterococi, pneumococi, fungi etc.

Apariţia vegetaţiilor endocardice formate din exsudat fibrinos, sînge şi bacterii — formaţiuni friabile care se ulcerează — duce la distrugerea progresivă şi rapidă a valvulelor (de obicei mitrale şi aortice) cu scăderea performanţelor inimii şi apariţia insuficienţei cardiace. De obicei, se produc embolii septice şi în alte organe.

Manifestările clinice sînt explozive, cu febră mare şi stare de prostraţie, dureri abdominale, meteorism abdominal, splenomegalie, hemoragii retiniene şi stare toxică. La auscultaţie se percep sufluri variabile de insuficienţă mitrală şi/sau aortică. Albuminuria, hematuria şi piuria sînt comune. Anamneza evidenţiază infecţii recente cutanate, furunculoză sau osteomielită. Examenul sîngelui arată leucocitoză importantă cu neutrofilie, iar hemoculturile sînt pozitive.

Tratamentul este antiinfecţios şi vizează agentul patogen incriminat. Se folosesc doze mari de antibiotice administrate i.v. (meticilină, oxacilină sau nafcilină). Penicilina G se foloseşte în doze de 20—40 mil. unităţi/zi. Măsurile terapeutice includ transfuzii de sînge, oxigenoterapia şi susţinerea funcţiilor vitale.

Prognosticul şi evoluţia sînt grave. Complicaţiile, cu rupturi valvulare, embolii septice şi insuficienţă cardiacă sînt frecvente.

Endocardita bacteriană lentă (subacută malignă Osler). Această formă de endocardită este produsă de regulă de *streptococul viridans,* dar se pot întîlni şi alţi agenţi etiologici ca: enterococi, stafilococul auriu şi alb, fungi. Germenii se grefează cu predilecţie pe valvule în prealabil lezate prin boli reumatice sau vicii congenitale structurale. Se formează şi aici excrescenţe vegetante care conţin microbi ce diseminează, producînd embolii septice la nivelul tegumentelor şi mucoaselor.

Manifestările clinice se caracterizează prin debut insidios, cu febră, inapetenţă, hiperexcitabilitate; apoi se instalează paloarea şi, uneori, tumefacţii şi dureri articulare. Apar hemoragii mici, septicoembolice la nivelul membrelor (nodulii subcutanaţi Osler) precum şi la nivelul mucoaselor şi retinei. Splenomegalia este constantă şi uneori se produc infarcte splenice. Proteinuria şi hematuria microscopică sînt prezente. Tabloul clinic este variabil, în funcţie de embolizările sistemice din care rezultă infarcte, hemoragii, abcese şi necroze în diverse organe. Ocazional se asociază hemoragia subarahnoidiană, meningita-cu apariţia de hemipareze şi convulsii.

Examenele de laborator arată anemie, leucocitoză cu neutrofilie, VSH crescut, iar hemoculturile pozitive confirmă diagnosticul.

Tratamentul. Succesul terapeutic depinde de identificarea germenului şi eradicarea lui din vegetaţiile cardiace. Streptococul viridans este sensibil la penicilină (penicilina G în doze variabile de la 600.000—3.000.000 u. la fiecare 4 ore timp de 2—6 săptămîni i.v. sau i.m.) şi streptomicină (pînă la 1 g/zi la adolescenţi). Endocardita cu germeni gram-negativi este dificil de tratat.[1]

Prognosticul şi *evoluţia* sînt în general bune dacă tratamentul este adecvat. Uneori apar recurenţe.

Endocardita reumatică: *v. RAA.*

FIBROELASTOZA ENDOCARDICĂ

Boala se caracterizează prin îngroşarea difuză a endocardului mural ventricular. Poate fi *primară*, constituind un sindrom anatomoclinic distinct al sugarului, sau *secundară* — incluzînd un grup eterogen de anomalii cardiace asociate cu îngroşarea endocardului.

Incidenţa bolii a fost apreciată în raport cu cazurile confirmate necropsic şi variază între 4 şi 17% dintre bolile congenitale de inimă. Formele ventriculare stîngi, cu afectare murală izolată, reprezintă 1/5—1/3 din totalul cazurilor. Formele ventriculare drepte izolate sînt foarte rare. Se pare că frecvenţa bolii — apreciată necropsic — înregistrează o scădere importantă în ultimii ani, legată probabil de ameliorarea stabilirii diagnosticului precoce şi a eficienţei măsurilor terapeutice.

Etiologic, antecedentele gestaţionale sînt nesemnificative. *Prevalenţa* de sex înclină uşor pentru sexul feminin. *Distribuţia* rasială nu este evidentă, iar *ereditatea* nu pare să joace un rol important. Factorii prenatali de mediu reţin mai mult atenţia decît factorii genetici, cu excepţia unor cazuri familiale. În privinţa factorilor etiologici determinanţi există două concepţii: *concepţia bolii endocardice primare şi concepţia bolii endocardice secundare* unei leziuni miocardice. *Concepţia bolii endocardice primare are 4 variante:* a) teoria endocarditei sau endomiocarditei fetale primitive; b) teoria hiperplaziei sau displaziei congenitale; c) teoria hipoxică (nu s-a dovedit că hipoxia ar stimula proliferarea ţesutului endocardic); d) teoria obstrucţiei limfatice cronice (are unele baze experimentale, dar obstrucţia limfatică pare să aibă numai rol adjuvant). *Concepţia de boală endocardică secundară (reactivă)* dilatării şi hipertrofiei miocardului este susţinută de incidenţa mare a leziunilor de fibroelastoză subendocardică în bolile miocardice şi valvulare cronice ale copiilor mari şi ale adulţilor. În privinţa naturii bolii miocardice, defectul de bază poate fi ineficienţa congenitală miocardică (tulburare metabolică congenitală ?), sau o infecţie virală intrauterină sau extrauterină precoce. Dintre infecţiile virale intră în discuţie virusul Coxsakie B, în special B_3 şi virusul oreionului. Persistenţa virusului în inimă determină tipul modificărilor inflamatorii şi sechelele. Hipervascularizaţia şi congestia, datorate stazei, reprezintă elemente esenţiale ale proliferării endocardice fibroelastice.

Patogenie. Trei mecanisme par să fie responsabile de producerea leziunilor: hiperplazia endocardului sau creşterea excesivă a ţesutului conjunctiv; remanierea fibroasă subendocardică şi substituirea ţesutului miocardic subiacent cu ţesut de scleroză; incorporarea continuă a fibrinei din sînge.

Anatomie patologică. În forma ventriculară stîngă izolată, tipul dilatat (cea mai frecventă formă), inima este globuloasă, cu vîrful format exclusiv din ventriculul stîng dilatat şi îngroşat. Cavitatea ventriculară stîngă este sferică; septul interventricular bombează în interiorul ventriculului drept, a cărui cavitate apare ca o „crăpătură“. Endocardul parietal al ventriculului stîng este sidefiu-porţelanos, „aortizat“, suferind o îngroşare care poate depăşi de 10 ori grosimea normală. Muşchii papilari sînt încorporaţi în procesul de fibroelastoză şi au baza turtită.

---

[1] Asocierea penicilinei cu un aminoglicozid (în special Gentamicină) poate controla infecţii endocardice severe.

Histopatologie. Îngroşarea endocardului (fig. 76) este difuză. Creşterea ţesutului fibroelastic în endocard şi imediat sub el, cu extinderea benzilor fibroase în miocard, este caracteristică. Endocardul apare constituit din straturi de ţesut elastic dispuse paralel şi separate *prin fibre de colagen.*

Fiziopatologie. Tulburarea hemodinamică în fibroelastoză (tipul dilatat) este consecinţa bolii ventriculare stîngi. Disfuncţia cardiacă pare totuşi a fi primară şi nu secundară discontractilităţii miocardice. Prin metode cineangiografice s-a evidenţiat existenţa variaţiilor extrem de mici ale volumului ventricular stîng între sistolă şi diastolă şi un volum rezidual enorm. Volumul-bătaie poate fi considerabil redus. Micşorarea distensibilităţii ventriculului stîng şi creşterea presiunii ventriculare la sfîrşitul diastolei atestă caracterul restrictiv al acestei endocardopatii. Atît timp cît contracţia atriului stîng este adecvată, reuşeşte să învingă creşterea presiunii ventriculare de la sfîrşitul diastolei şi să depăşească rezistenţa ventriculului la umplere, protejînd plămînii de congestie venoasă. În stadii avansate apare decompensarea atriului, creşterea presiunii venoase pulmonare medii şi edem pulmonar.

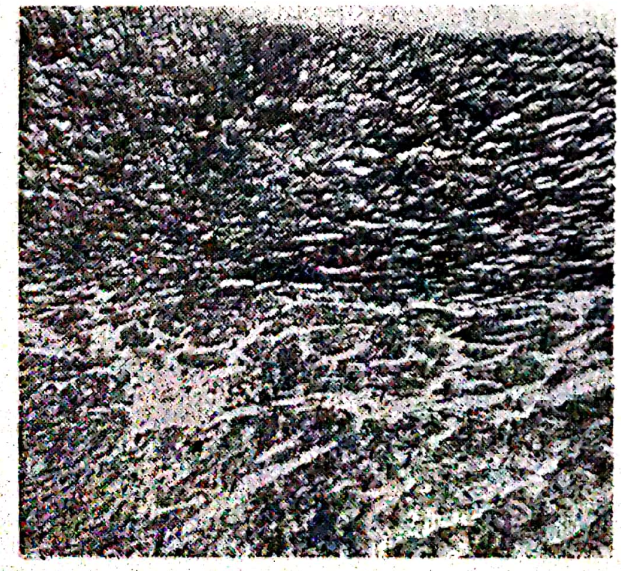


Fig. 76. Fibroelastoză endocardică; aspect histopatologic (coloraţie cu orceină). Endocard îngroşat prin hiperplazia şi hipertrofia fibrelor elastice şi de colagen (D. Pietraru).

Manifestări clinice. Pentru evidenţierea tabloului clinic, vom lua ca tip de descriere fibroelastoza ventriculară stîngă, tipul dilatat. În 80% din cazuri debutul bolii survine de la naştere pînă la 10 luni, cu o frecvenţă maximă între 1—6 luni. Semnele clinice traduc de la debut decompensarea cardiacă instalată rapid (uneori precipitată de o boală infecţioasă), cu tahipnee, respiraţie zgomotoasă, tiraj intercostal şi subcostal, *wheezing* expirator fin, uneori raluri umede la baze. Tusea este uscată şi persistentă. Cianoza este prezentă. Debutul poate fi uneori atît de brutal încît realizează tabloul colapsului vascular periferic cardiogen, stopul cardiac şi moartea „subită“. Se mai pot observa la debut: paloare, iritabilitate sau somnolenţă, anorexie, vărsături şi diaree.

În anamneza recentă se raportează frecvent infecţii respiratorii care preced insuficienţa cardiacă şi, mai rar, infecţii digestive sau boli febrile neetichetate. Temperatura poate fi normală sau depăşeşte la internare 38°C. Copiii mai mari pot acuza dureri abdominale. În unele cazuri au fost menţionate convulsii, produse prin blocuri complete sau alte aritmii, sau crize tipice Adam-Stokes.

Examenul local poate pune în evidenţă bombarea regiunii precordiale stîngi, deplasarea vîrfului inimii în spaţiul V—VI intercostal stîng pe linia axilară anterioară, scăderea tonalităţii sau asurzirea zgomotelor cardiace, dedublarea zgomotului II. Inconstant se auscultă un suflu sistolic la vîrf sau pe marginea stîngă a sternului. Hepatomegalia este constantă, iar la 1/5 din copii sînt prezente edemele.

Turgescenţa jugularelor este aparentă la copiii mai mari.

Hemograma evidenţiază o leucocitoză care depăşeşte 10 000 elemente/mm^3 iar hemoglobina scade uneori sub 10 g%.

Examenul electrocardiografic arată în 90% din cazuri semne de încărcare ventriculară stîngă, care reprezintă elemente „de necesitate“ pentru diagnostic. În V_1 şi V_2 unda S este adîncă şi crestată, în V_3 se menţine cu acelaşi aspect pentru ca, în V_5 şi V_6 să fie prezentă unda Q unda R cu voltaj crescut şi unda T inversată. Criteriile de supraîncărcare ventriculară stîngă folositoare pentru recunoaşterea fibroelastozei endocardice sînt: unda R în V_6 mai mare de 20 mm; unda S în V_1 mai adîncă de 20 mm; un procent R×S în V_1 mai mic de 0,8 sub vîrsta de un an. În celelalte forme de fibroelastoză traseele electrocardiografice sînt atipice.

Vectocardiografic, axa ORS este orientată spre stînga.

Semnele radiologice. În 95% din cazuri se întîlneşte cardiomegalie constantă (indice cardiotoracic 0,55—0,75 sau mai mare). Forma inimii realizează două aspecte: mărirea izolată sau predominantă a ventriculului stîng, cu marginea stîngă plasată lateral şi în jos; aspect globulos cu marginile dreaptă şi stîngă rotunjite şi umbră cardiacă disproporţionat de mare faţă de mediastinul superior care apare îngustat. Esofagografia baritată evidenţiază mărirea atriului stîng. Pulsaţiile ventriculului sînt diminuate.

Cateterismul cardiac evidenţiază modificări hemodinamice necaracteristice (comune bolii miocardice ventriculare stîngi de orice cauză, cu insuficienţă ventriculară stîngă cronică şi hipertensiune pulmonară). Pe traseul diastolic ventricular stîng a fost observată o configuraţie similară pericarditei constrictive.

Angiocardiografia consemnează dilatarea ventriculului stîng, cu peretele mult îngroşat şi septul bombat spre ventriculul drept; variaţie volumetrică minimă sistolo-diastolică în ventriculul stîng; cameră ventriculară stîngă globuloasă sau sferică.

Echocardiografia cu ultrasunete aduce detalii preţioase pentru diagnostic, reliefînd configuraţia anatomică sugestivă de fibroelastoză.

Diagnosticul diferenţial se face cu miocardita idiopatică şi/sau miocardita virală, fibroza miocardică difuză idiopatică, hipertrofia miocardică idiopatică, boala depozitului de glicogen, anomalia de origine a coronarei stîngi (din trunchiul pulmonarei), calcificarea arterelor coronare, bolile respiratorii (pneumonia, bronhopneumonia, bronşiolita şi chiar laringotraheobronşita), bolile congenitale de inimă cu leziuni obstructive ale ventriculului stîng (stenoza valvulară aortică şi coarctaţia aortică), susceptibile să producă insuficienţă cardiacă la sugar.

Tratamentul. Este exclusiv medical şi vizează ameliorarea funcţiei miocardice printr-o *digitalizare precoce, adecvată* şi *prelungită*. Dacă tratamentul este instituit cu întîrziere de o lună de la debutul simptomelor clinice, vindecarea nu este niciodată completă. În alegerea dozelor pentru încărcarea rapidă se va ţine seama de neobişnuita sensibilitate a bolnavilor, de lipsa de răspuns la medicament în unele cazuri şi de necesitatea continuării tratamentului de întreţinere pe o *perioadă lungă*, de minimum 1 an (uneori 5 ani sau mai mult). Revenirea indicelui cardiotoracic sub 0,55 şi pozitivarea undei T în precordialele stîngi constituie criterii de întrerupere a tratamentului, dar bolnavii trebuie supravegheaţi în continuare. Digitalizarea rapidă se face cu o doză de 4/5 din limita inferioară a dozei standard, ceea ce echivalează cu 0,04 mg/kg. corp. Medicaţia anticongestivă are în vedere diureticele injectabile (furosemid, acid etacrinic) şi spironolactonele. Se folosesc în mod curent în faza acută oxigenul şi sedarea. Este necesară menţinerea echilibrului sodic şi combaterea acidozei metabolice, a anemiei, hipoproteinemiei şi malnutriţiei. Antibioticele devin indispensabile în caz de infecţii respiratorii. Se poate utiliza şi corticoterapia, rezultatele fiind însă neconvingătoare.

Evoluţie. Boala evoluează printr-un episod de insuficienţă cardiacă acută cu sfîrşit letal, sau mai multe episoade acute, alternînd cu perioade de ameliorare (induse terapeutic), după care urmează un scurt acces terminal. Sînt considerate forme *acute* cazurile cu evoluţie mai scurtă de o săptămînă, forme *subacute*, cele cu evoluţie de o săptămînă pînă la 3 luni, şi *forme cronice*, cazurile cu evoluţie de la 3 luni la mai mulţi ani.

Prognostic. În marea majoritate a cazurilor cu evoluţie nefavorabilă moartea se produce pînă la 1 an şi 6 luni (50% mor înainte de 6 luni). După vîrsta de 2 ani ajung la deces numai 10%, iar naşterea unui făt mort prin fibroelastoză endocardiacă este excepţională. Prin tratament corect letalitatea globală a scăzut de la 100% la 20%.

PERICARDITA

La copil pericardita apare rareori ca boală izolată; în majoritatea cazurilor se asociază cu alte afecţiuni dintre care cea mai comună este reumatismul articular acut. Pe planul al doilea se situează infecţiile virale, tuberculoza, artrita reumatoidă şi alte colagenoze, uremia, hepatita cronică, bolile hematologice (leucemia, anemia Cooley), mai rar, parazitozele şi infecţiile micotice. Mai frecvent la copil, pericardita este o *boală acută cu revărsat* în sacul pericardic. În funcţie de natura lichidului, cantitatea şi rapiditatea acumulării, consecinţele fiziopatologice sînt diferite, putîndu-se produce compresiuni directe asupra inimii. Fenomenul compresiv şi eforturile de compensare constituie tamponarea inimii, manifestare severă ce poate antrena moartea dacă lichidul pericardic nu este evacuat rapid. *Pericardita adezivă* (concretio sau acretio cordis) şi *pericardita constrictivă* sînt mai rare la copil.

Tabloul clinic. În raport cu etiologia, *febra* este de cele mai multe ori prezentă. *Durerea* este simptomul cel mai comun, avînd următoarele caractere: este „ascuţită" (ca un junghi), localizată în toracele mijlociu, cu iradiere în umăr şi gît, accentuată de inspiraţia profundă şi considerabil diminuată de poziţia şezîndă cu aplecare înainte. *Respiraţia* este scurtă, zgomotoasă. *Semnele fizice* sînt variabile în funcţie de cantitatea de lichid. Dacă lichidul acumulat este în cantitate nesemnificativă, pulsaţiile inimii sînt normal percepute; pulsul venos jugular este normal (jugularele nu sînt turgescente). La auscultaţie este prezentă frecătura pericardică caracteristică cu timbru particular de „piele nou-tăbăcită" sau de „foşnet de mătase". Obişnuit este localizată într-un punct situat între apex şi marginea stîngă a sternului, către spaţiul al doilea intercostal stîng. Nu se propagă („se naşte şi moare în acelaşi loc"). Este superficială şi variabilă în timp (la examene succesive), cu respiraţia şi poziţia. Este independentă şi nesincronă cu zgomotele cardiace, care sînt normale. La percuţie, matitatea cardiacă nu este mărită. Dacă lichidul din pericard este în cantitate mare, matitatea cardiacă este mărită, iar la inspecţie inima este foarte liniştită. Matitatea se măreşte la baza inimii în decubit şi diminuă în ortostatism. Spaţiul al V-lea intercostal stîng poate fi mat (semnul Rotch). La auscultaţie zgomotele inimii sînt depărtate şi asurzite. Frecătura pericardică nu mai este obişnuit prezentă. Pulsul arterial periferic şi pulsul venos se menţin normale. A fost descris şi un „*sindrom pseudopleuretic*" (semnul Pins-Ewart) la baza hemitoracelui stîng, constînd din matitate, suflu, diminuarea murmurului vezicular, egofonie perceptibilă la copilul mare aplecat mult înainte sau în poziţie genu-pectorală.

Tamponarea cardiacă acută — cea mai gravă eventualitate — se caracterizează prin apariţia semnelor de insuficienţă cardiacă (distensia venelor jugulare, tahicardie, hepatomegalie, edeme periferice) şi „puls paroxistic". Pulsul paroxistic este consecinţa scăderii presiunii sistolice, în inspiraţie, cu mai mult de 10 mmHg (normal scăderea nu depăşeşte 5 mmHg).

Tabloul radiologic cardiotoracic este normal în pericardita fără revărsat. În

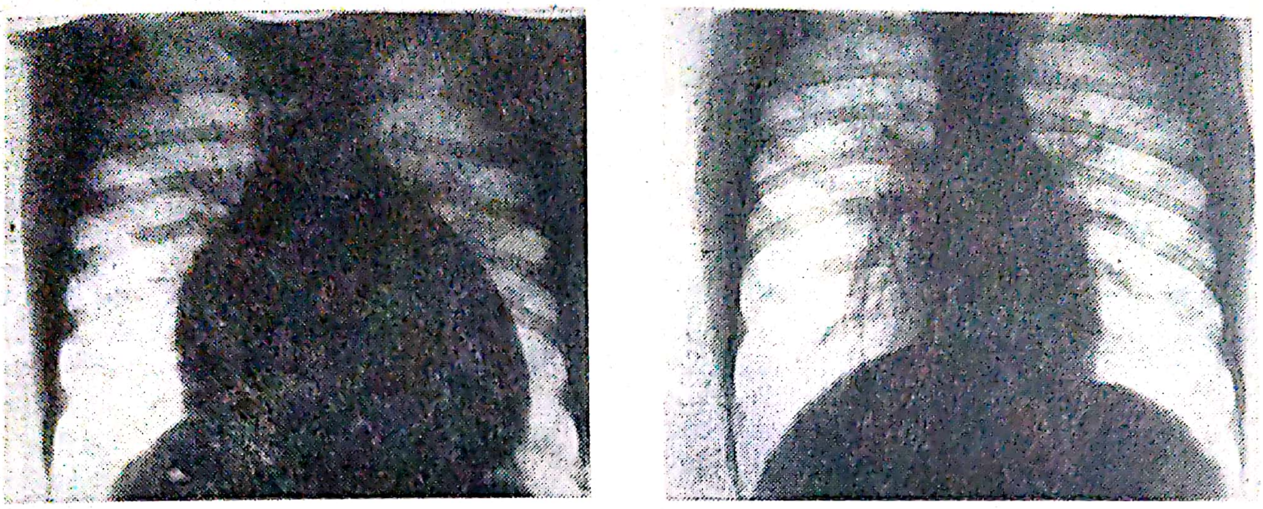


Fig. 77. Pericardită exsudativă (aspect radiografic). A. — Mărirea diametrului transversal al imaginii cardiopericardiace; B. — Același caz, după tratament.

prezența lichidului pericardic, umbra inimii apare mărită (fig. 77. A și B), cu aspect de carafă (pedicul îngust în contrast cu volumul total al inimii). Unghiurile cardiofrenice devin obtuze și marginile siluetei inimii au tendința la simetrizare. Dacă nu s-a produs tamponare acută, cîmpurile pulmonare sînt clare, permițînd diferențierea de miocardită în care cardiomegalia se asociază cu congestia plămînilor. La ecran inima este liniștită, lipsind pulsațiile marginilor (și acest semn este important pentru diferențierea de miocardită, în care pulsațiile — deși mai slabe — sînt prezente).

Examenul electrocardiografic relevă voltajul scăzut (ca în miocardită) dacă revărsatul pericardic este în cantitate semnificativă. Segmentul S—T este prelungit în prima săptămînă de evoluție, iar unda T este ascuțită. Ulterior segmentul S—T se normalizează iar unda T se aplatizează, devine bifazică, pentru ca după două săptămîni unda T să se inverseze (devine negativă) și să rămînă astfel mai multe săptămîni sau luni. Nu există relații reciproce între aspectele ECG din D I și D III. Prezența unei aritmii este în favoarea diagnosticului de miocardită, dar trebuie subliniată posibilitatea coexistenței frecvente a miocarditei cu pericardita.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe semnele clinice sugestive: prezența durerii retrosternale violente, accentuată de inspirație și diminuată de aplecarea bolnavului înainte; febră, respirație scurtă și zgomotoasă, frecătură pericardică, hepatosplenomegalie, turgescența venelor jugulare. Investigațiile paraclinice — examenul radiologic, electrocardiografic, dar mai ales echocardiografia cu ultrasunete— confirmă diagnosticul de pericardită.

Forme clinice. **Pericardita reumatică** *(din RAA)* se asociază constant cu celelalte semne de cardită (miocardită și endocardită), realizînd pancardita. Cantitatea de lichid în pericard este mică și de obicei lichidul este sero-fibrinos. Prezența pericarditei în evoluția RAA este un semn de agravare a bolii și poate avea implicații cardiace severe. Răspunsul la corticosteroizi este prompt (revărsatul dispare la o săptămînă de la începerea tratamentului). De obicei nu evoluează ca pericardită constrictivă.

Pericardita virală este rară și are ca cea mai obișnuită cauză infecția cu virus Coxsackie B (mai rar infecția gripală). Există anamneză de infecție prelungită de căi respiratorii superioare. Evoluția revărsatului pericardic este de mai multe săptămîni. După luni sau ani (!) pot apărea recurențe. Pericarditele virale pot evolua adesea ca o pericardită constrictivă.

Pericardita purulentă este produsă mai frecvent de infecții cu pneumococ, stafilococ, streptococ, Esch. coli sau cu H. influenzae, fiind totdeauna secundară altei localizări, decelabile (pneumonie, pleurezie) sau neevidente. Se caracterizează prin stare septică, febră foarte mare, asociate cu semnele de pericardită şi compresiune cardiacă. Lichidul pericardic purulent se acumulează, este vîscos şi bogat în leucocite polimorfonucleare alterate. Dacă tratamentul cu antibiotice nu stăpîneşte infecţia, se poate ajunge rapid la tamponarea inimii. Pentru a evita evoluţia către tamponadă cardiacă, se impune de urgenţă evacuarea conţinutului pericardic (prin puncţie sau, şi mai eficient, prin pericardotomie), urmată de obicei de ameliorarea considerabilă a simptomelor clinice.

Pericardita constrictivă este o fibroză pericardică cu tamponare cronică (boala Pick, „ciroza“ cardio-tuberculoasă Hutinel, „armored heart“, „Panzerherz“). Frecvent etiologia este tuberculoasă. Principalele tulburări hemodinamice şi manifestări clinice ţin de tamponarea cronică. Imposibilitatea inimii de a se relaxa (împiedicarea diastolei) este responsabilă de scăderea fluxului venos şi a întoarcerii sîngelui la inimă şi creşterea precoce a presiunii venoase centrale. Presiunea venoasă creşte ca urmare a dezechilibrului dintre întoarcerea venoasă (fluxul venos periferic) şi capacitatea diastolică necorespunzătoare. Consecutiv scade debitul sistolic-bătaie, minut-volumul şi debitul cardiac global. Compensator se produce tahicardie, dar creşterea debitului-minut este prea mică pentru a împiedica scăderea debitului cardiac şi apariţia dispneei de efort. Staza venoasă, consecinţa finală a tulburării hemodinamice, explică apariţia cianozei, hepatosplenomegaliei sensibile dar nepulsatile, edemelor, revărsatului pleural şi ascitei, precum şi turgescenţa venelor periferice. Ulterior apar semne de insuficienţă hepatică şi hipoproteinemie care accentuează retenţia hidrosalină.

Alte forme de pericardită (pericarditele din colagenoze, uremie, tuberculoză, boli micotice şi parazitare) sînt mult mai rare la copil.

Tratamentul depinde de factorul cauzal. Tamponarea inimii impune deschiderea chirurgicală largă a sacului pericardic şi evacuarea rapidă a lichidului. În cazuri de urgenţă, înainte de intervenţia chirurgicală se puncţionează cu acul. Pericarditele purulente beneficiază de tratament cu antibiotice în doze mari, iar pericarditele constrictive beneficiază de sancţiune chirurgicală. Corticoterapia este utilă în majoritatea formelor de pericardită.

TULBURĂRI ALE FRECVENŢEI RITMULUI ŞI CONDUCERII INIMII

Aritmia sinuzală (aritmia respiratorie) este o stare normală şi comună în copilărie. Constă din modificarea fazică a frecvenţei în inspiraţie şi încetinire în expiraţie. Uneori această aritmie nu are relaţii cu respiraţia. Pe traseul electrocardiografic, intervalul P—R şi complexul ORS sînt normale. Aritmia sinuzală se exagerează în cursul convalescenţei după boli febrile sau prin medicaţie care face să crească tonusul vagal (digitala, de exemplu). Efortul fizic şi atropina atenuează aritmia.

Tahicardia sinuzală este o accelerare a frecvenţei pulsului cardiac care poate ajunge la 160—180 (maximum 200) bătăi pe minut, ritmul rămînînd *regulat*. Este semnalată ca tulburare banală în stări febrile, agitaţie, anemii, hemoragii, colaps şi în cardiopatii. Poate reprezenta semnul precoce al miocarditei în bolile infecţioase. Fiziopatologic, este tulburată activitatea nodului sino-atrial, care emite stimuli cu frecvenţă crescută (prin scăderea tonusului vagal, sau creşterea tonusului simpatic). Electrocardiografic, inflexiunile sînt mai numeroase în unitatea de timp, cu aspect morfologic normal. Terapeutic, se recomandă sedative (fenobarbital) şi tranchilizante (rezerpină) care influenţează creşterea tonusului simpatic.

Bradicardia sinuzală este rară şi greu de diferenţiat clinic de disociaţia atrio-ventriculară (în blocul atrio-ventricular, efortul, plînsul, agitaţia nu accelerează pulsul iar ECG diferenţierea este semnificativă). Poate apărea o bradicardie sub 60 bătăi/minut, în bolile infecţioase (febră tifoidă, hepatită epidemică) în hipoxia prenatală, mixedem, hipertensiune intracraniană, icter, hiperpotasemie. Poate apărea şi ca trăsătură familială. Electrocardiografic, complexele sînt normale, dar rare pe unitatea de timp.

Extrasistolele atriale (contracţii premature atriale) rezultă din descărcarea unui focar ectopic de excitaţie, localizat în atriu. Sînt mai rare la copil, comparativ cu adultul. Electrocardiografic se caracterizează prin apariţia prematură a undei P, care este diferită ca sediu şi aspect de unda sinuzală (normală). Complexele QRS şi undele T sînt normale. Intervalul P—R al contracţiei premature este obişnuit mai mic de 0,12 secunde. Bătaia normală care urmează contracţiei premature este mult întîrziată, dar *pauza compensatoare* este *incompletă*, în contrast cu contracţia ventriculară prematură. Dacă focarul ectopic este localizat în nodul atrioventricular, intervalul P—R va fi extrem de scurt (focar nodal A—V superior) sau unda P poate apărea după complexul QRS (focar nodal A—V inferior) şi în acest caz unda P este inversată în D II.

Extrasistolele supraventriculare pot apărea la copii normali clinic sau în boli organice de inimă precum şi în intoxicaţii (inclusiv digitala). La copii normali, efortul aboleşte extrasistolele, iar la cei cu boli organice de inimă le intensifică. Copiii normali nu necesită tratament, iar la cei cu boli organice se foloseşte digitala sau chinidina.

Extrasistolele ventriculare se caracterizează prin localizarea focarului ectopic în masa ventriculară. Electrocardiografic, bătaia prematură se recunoaşte prin apariţia unui complex QRS precoce şi bizar, cu unde T în opoziţie de fază, neprecedate de unde P. Există întotdeauna o *pauză compensatoare completă* (intervalul dintre două bătăi, incluzînd contracţia prematură este egal cu două cicluri cardiace normale). Şi tipul ventricular de extrasistole poate apărea la copii normali, fără manifestări clinice subiective, dar aceste tulburări de ritm sînt foarte rare şi de obicei unifocale (intervalul de umplere dintre sfîrşitul undei T normale şi începutul contracţiei premature este identic pentru toate contracţiile premature). Extrasistolele ventriculare sînt obişnuit apanajul afecţiunilor organice ale inimii şi/sau intoxicaţiilor medicamentoase. *Tratamentul* include sancţiuni etiologice şi chinidină (sau procainamidă). Digitala este contraindicată.

Tahicardia paroxistică supraventriculară. Se datorează existenţei unui focar ectopic hiperexcitabil, localizat în masa atrială, sub nodul sino-atrial sau în nodul atrio-ventricular, care descarcă impulsuri foarte rapide, dereglînd frecvenţa contracţiilor inimii pe perioade variabile, de la cîteva secunde la mai multe zile.

Clinic, debutul este obişnuit brusc, cu iritabilitate, stare de anxietate, senzaţie de „fluierătură" în torace, paloare, transpiraţii reci şi tahicardie. Sugarii sînt asimptomatici, dar dacă tahicardia durează mai mult de 24 de ore, insuficienţa cardiacă poate să survină în 50% din cazuri. Incidenţa apariţiei insuficienţei cardiace este influenţată de rata tahicardiei (peste 180—200 bătăi/minut), durata tulburării (peste 24 de ore) şi vîrstă (mai mare la copiii mici). Insuficienţa cardiacă este atestată de cianoză, extremităţi reci, puls slab şi foarte rapid, zgomote cardiace rapide şi slabe, raluri pulmonare, hepatomegalie.

Radiologic apar semne de cardiomegalie şi congestie venoasă numai în caz de insuficienţă cardiacă.

Electrocardiografic (fig. 78) se înscriu următoarele tulburări: frecvenţă de *180—320 bătăi/minut*, ritm *regulat* (intervale R—R egale pe tot traseul); unde P prezente sau absente (dacă sînt prezente nu există variaţii în apariţia lor sau variaţii

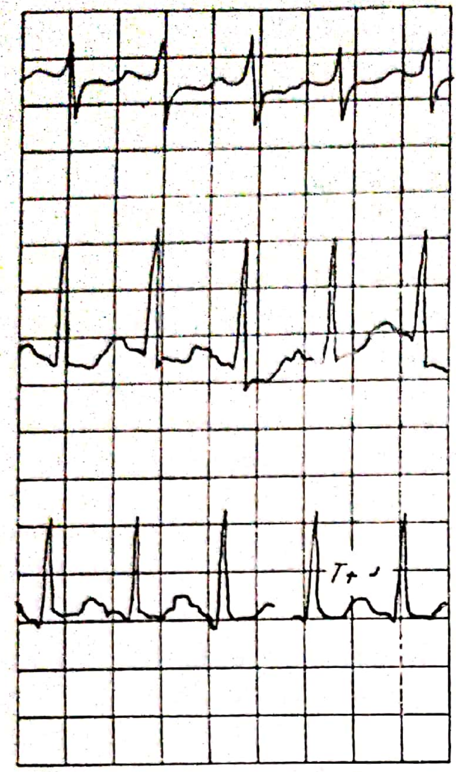


Fig. 78. Tahicardie paroxistică supraventriculară, traseu ECG.

ale intervalelor P—R; unda P lipseşte în cazul localizării focarului ectopic în nodul A—V); complexele QRS sînt obişnuit similare ritmului sinuzal normal (ocazional apar lărgite şi fac dificilă diferenţierea de tahicardia ventriculară: tahicardie supraventriculară cu conducere ventriculară aberantă). La terminarea crizei, ritmul se converteşte la normal, fără apariţia unor grade variate de bloc, ca în *flutter*-ul atrial.

Tratamentul electiv la copil este digitalizarea (digoxină [1]), începînd cu 1/2 din doza calculată pentru digitalizarea rapidă; cealaltă jumătate va fi divizată în două prize şi administrată în următoarele 8 — 16 ore[2]. Stimularea vagală mecanică sau reflexă vagală este mai rar practicată la copil [3]. În caz de răspuns nesatisfăcător, mai pot fi folosite: lidocaina, procainamida, sau chinidina. S-au mai folosit şi agenţi hipertensivi: metoxamina (Vasoxyl) sau fenilefrina (Neo-Synephrine) [4]. Dacă medicamentele citate nu au efect pot fi folosite Propranololul 1 mg/kg. corp/zi, oral[5], procainamida sau cardioversia.

Evoluţia şi prognosticul sînt rezervate în ciuda faptului că tulburarea poate fi tratată cu succes. Dacă nu se face tratament, există riscul apariţiei insuficienţei cardiace şi colapsului vascular care periclitează viaţa. Recurenţele sînt obişnuite mai ales dacă primul atac s-a produs la sugar (se suspectează sindromul Wolff-Parkinson-White). Din această cauză se recomandă iniţierea precoce a tratamentului şi tratament digitalic de întreţinere de 2 luni în continuare, în cazuri cu criză izolată, şi de 6—12 luni în caz de recurenţă.

Sindromul Wolff-Parkinson-White (sindromul de preexcitaţie ventriculară) este, cu probabilitate, consecinţa unei conexiuni anormale a fibrelor speciale de conducere între atriul drept şi masa ventriculară. Electrocardiografic (fig. 79) se

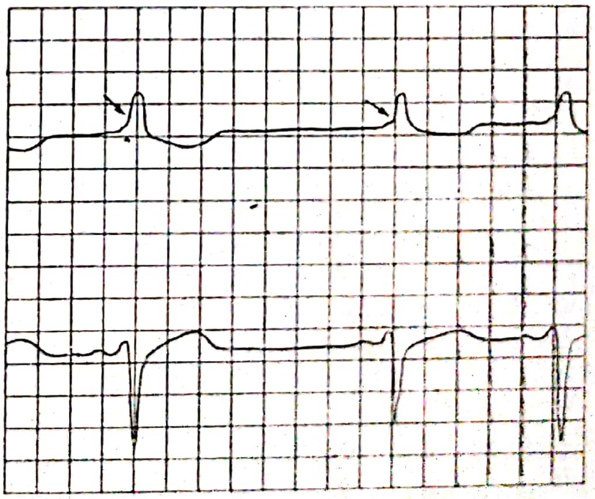


Fig. 79. Sindrom Wolf-Parkinson-White, traseu ECG.

---

[1] Preparat de elecţie; acţiune relativ rapidă.

[2] Dacă tahicardia încetează înainte de a se fi administrat doza totală de digitalizare se recomandă să se continuie tratamentul pînă al epuizarea dozei calculate.

[3] Presiunea pe globii oculari poate converti tahicardia de scurtă durată.

[4] Cresc presiunea sanguină sistemică şi stimulează astfel sinusul carotidian.

[5] Sau se administrează 0,05 mg/kg. corp i.v. din diluţia 1 mg/ml.

înscriu complexe QRS lărgite, concomitent cu scurtarea intervalului P—R. În acest mod, distanţa de la începutul undei P la sfîrşitul undei S rămîne normală. La începutul contracţiei ventriculare se înscrie „un cîrlig“ numit *unda delta*, prin activarea precoce a unei părţi din miocardul ventricular. În majoritatea cazurilor nu există altă boală de inimă asociată. La 50—60% dintre bolnavi, altfel asimptomatici, apar crize de *tahicardie paroxistică*. La aproximativ 5% din bolnavii cu tahicardie paroxistică, cauza aritmiei este acest sindrom. Tratamentul este cel al tahicardiei paroxistice supraventriculare.

Tahicardia paroxistică ventriculară este rar indusă spontan la copil. Poate surveni imediat postoperator (în chirurgia cardiacă) sau în miocardita severă şi se manifestă prin nelinişte, paloare şi hipotensiune. Centrul ectopic de excitaţie fiind undeva în miocardul ventricular, electrocardiografic se înscrie un ritm ventricular cu frecvenţă înaltă, cu complexe QRS anarhice, lărgite, deformate, urmate de unde T inversate (în opoziţie de fază), iar unda P este regulată şi independentă de ritmul ventricular. Abolirea crizelor paroxistice necesită *tratament* medical de urgenţă lidocaină (xilocaină) 1 mg/kg. corp, i.v. lent; procainamidă 6 mg/kg. corp, i.m. la 6 ore; sulfat de chinidină 30 mg/kg corp, în 5—6 doze, i.m. şi în special cardioversie electrică.

Fibrilaţia atrială. extrem de rară la copil, este cea mai severă aritmie atrială şi se asociază totdeuna cu o boală organică de inimă, cel mai probabil de origine reumatică sau congenitală (defect septal atrial, canal arterial persistent). Ca şi în flutter, mecanismul de producere este apariţia unui focar de excitaţie în muşchiul atrial cu propagare circulară în atriu.

Clinic ritmul este foarte rapid (300—500/minut) şi *neregulat;* zgomotele cardiace au intensitate variabilă. Comparînd rata zgomotelor inimii, evaluată ascultator, cu pulsul periferic înregistrat palpator, se constată un „deficit variabil“ al pulsului. Fibrilaţia atrială se poate complica sau precipita cu insuficienţa cardiacă congestivă. Electrocardiograma relevă neregularitatea completă a ritmului şi absenţa undelor P. Complexele QRS sînt de obicei normale.

Tratamentul constă din digitalizare, care restaurează rata ventriculară la normal, dar ritmul rămîne neregulat. Dacă apare conversia, este de dorit să se menţină o frecvenţă ventriculară de 70—100/minut şi să se întrerupă tratamentul cu digitală, dacă frecvenţa scade sub 60 bătăi pe minut. Restabilirea unui ritm normal se poate obţine cu sulfat de chinidină [1] şi, de asemenea, prin cardioversie electrică.[2] Dacă chinidina a fost eficientă, tratamentul va fi continuat cel puţin 3 luni după conversie. Menţinerea unui ritm sinuzal normal nu se realizează la cei cu boală mitrală şi cardiomegalie. Se recomandă continuarea terapiei profilactice cu digitală şi chinidină.

Flutter-ul atrial poate să apară şi la copiii normali, dar este mai comun la cei cu boală organică de inimă (miocardită, postoperator după intervenţii paliative sau corective pentru: transpoziţia vaselor mari, defect de *ostium secundum*, anomalie totală de întoarcere a venelor pulmonare). Se caracterizează prin frecvenţa foarte rapidă a inimii (200—350 bătăi/minut), neinfluenţată de efort, emoţie sau postură. Presiunea pe sinusul carotidian produce o încetinire temporară a frecvenţei. În *flutter* există adesea, variate grade de bloc (spre deosebire de alte forme de tahicardie supraventriculară). Dacă răspunsul ventricular depăşeşte 200 contracţii/minut, poate apărea insuficienţă cardiacă congestivă. Dacă ritmul ventricular este mai lent (o contracţie la 3—4 contracţii atriale), starea copilului rămîne aparent normală. Electrocardiografic, undele P sînt situate la distanţe egale, dar sînt foarte mici, cu morfologie şi amplitudine constante, realizînd undele „f"; complexele QRS, sînt mai rare, realizînd diverse aspecte de bloc A/V, cel mai frecvent 2 : 1 sau 3 : 1. Administrarea digitalei vizează convertirea *flutter*-ului în ritm sinuzal normal. Uneori se produce o accentuare a blocului A/V. La copiii cu boală organică de inimă se are în vedere necesitatea unui răspuns ventricular relativ lent (80—140 bătăi/minut). Dacă digitala converteşte aritmia în fibrilaţie şi aceasta persistă, se va administra în continuare sulfat de chinidină. *Flutter*-ul atrial necontrolabil va fi tratat cu cardioversie electrică.

---

[1] Chinidina este indicată dacă digitala nu a avut efect; nu va fi administrată înainte de digitalizare.

[2] Se recomandă numai în cazuri refractare; experienţă limitată la copii.

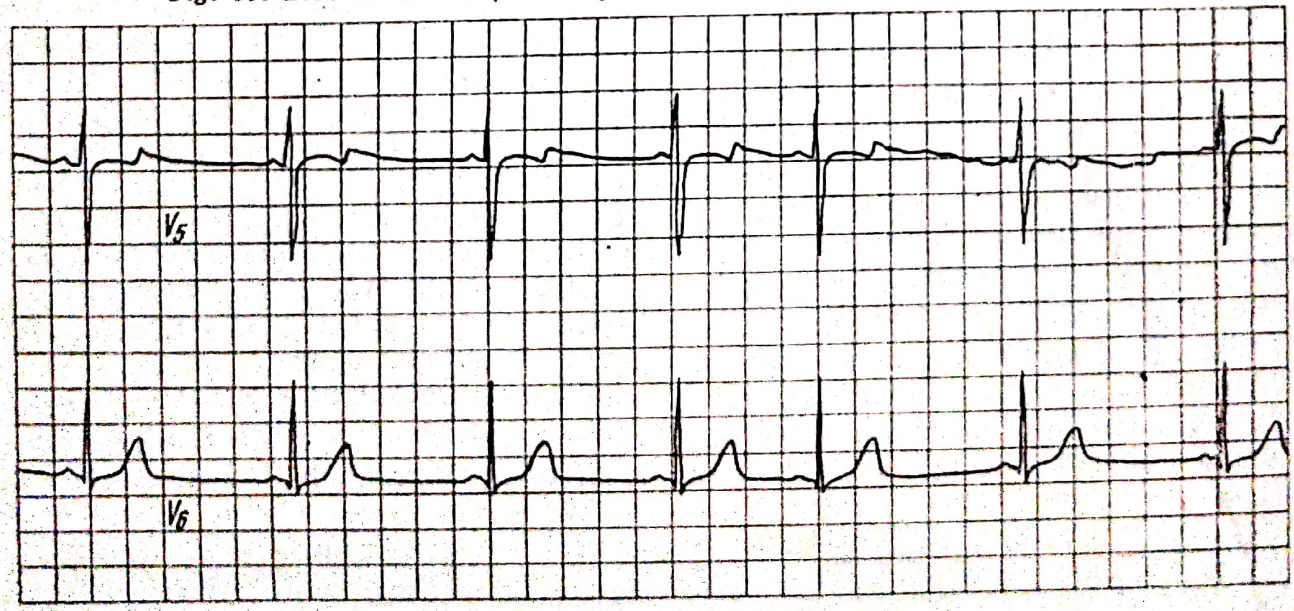
Fibrilaţia ventriculară apare ocazional în cursul sau după intervenţiile chirurgicale pe inimă, în faza terminală a unor cardiopatii cu evoluţie gravă sau este cauză de moarte în unele administrări intravenoase de medicamente. Electrocardiografic, se constată o dezordine completă a activităţii ventriculare şi atriale, cu oscilaţii neregulate ale activităţii ventriculare, ajungîndu-se în faza terminală la traseu izoelectric. Singura terapie eficientă este masajul cardiac (preferabil extern) şi defibrilarea electrică.

Blocul cardiac este o tulburare de conducere situată, la un anumit nivel al sistemului conductor (nodul sinoatrial, calea internodală, nodul atrioventricular, fasciculul Hiss şi ramurile sale, reţeaua Purkinje). Cînd blocul apare în nodul sino-atrial, bătăile cardiace sînt ocazionale, întîrziate sau împuţinate *(bloc sinoatrial)* (fig. 80). Cînd blocarea impulsului are loc în masa musculaturii atriale (între nodul sinoatrial şi nodul atrioventricular) este vorba de bloc atrioventricular. Blocul atrioventricular parţial constă numai în prelungirea intervalului P—R (blocul A/V de gradul I). Cînd se asociază o reducere a numărului de contracţii ventriculare, este vorba de bloc A/V de gradul II. Acesta poate fi regulat sau bloc parţial, cu rată variabilă de 2 : 1 sau 3 : 1. Pe ECG complexele QRS apar după 2—3 unde P. Un alt tip de bloc parţial este *fenomenul Wenckebach (perioadele Luciani-Wenckebach)*, care constă în alungirea progresivă a intervalului P—R, de la un ciclu la altul, pînă la „omiterea" unui complex ventricular QRS.

Blocurile atrioventriculare de gradul I şi II se întîlnesc în special în miocarditele reumatismale şi bolile structurale de inimă, dar şi în alte afecţiuni ale inimii.

Blocul atrioventricular complet (blocul de gradul III (fig. 81) se caracterizează prin întreruperea completă a transmiterii impulsurilor de la atriu la ventricul, astfel că nu există nici o relaţie de succesiune între contracţiile atriale (de obicei normale) şi contracţiile ventriculare, care se fac după un ritm propriu (ritm idioven-

Fig. 80. Bloc sinoatrial (intoxicaţie medicamentoasă); înregistrare ECG.



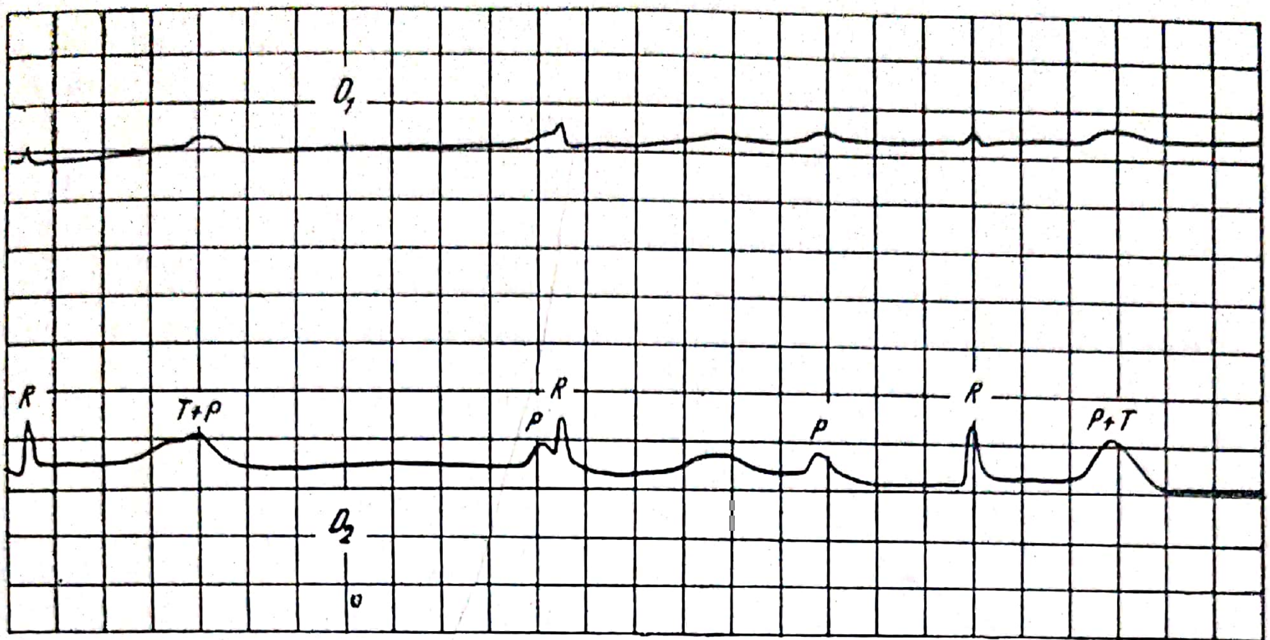


Fig. 81. Bloc atrioventricular complet (gradul III); disociaţie atrioventriculară completă (înregistrare ECG).

tricular). Electrocardiografic, undele P au frecvenţă normală, dar complexele ventriculare QRS sînt lente şi independente de succesiunea undelor P. Cel mai frecvent, blocul complet este asociat anomaliilor structurale de inimă şi mai rar cardiopatiilor cîştigate. Blocurile de ramură constau în blocarea stimulului pe ramurile fasciculului Hiss, fapt ce se traduce electrocardiografic prin creşterea duratei de depolarizare ventriculară stîngă sau dreaptă şi modificarea morfologică a complexelor QRS (apar lărgite şi crestate, în derivaţiile precordiale V_1—V_2 şi V_5—V_6).

La copil cele mai frecvente tipuri de bloc sînt: blocul parţial de gr. I (în special în RAA cu cardită) şi blocul complet (inclusiv blocul complet congenital)[1].

BOLILE CONGENITALE STRUCTURALE ALE INIMII

Incidenţa. Împreună cu RAA reprezintă una din cele două circumstanţe importante de boală cardiovasculară la copil. Incidenţa la naştere este de aproximativ 8 la 1 000 de naşteri. Însumează 50% din decesele prin malformaţii congenitale în primul an de viaţă.

Etiologie. Pentru a produce anomalii cardiace congenitale factorii teratogeni trebuie să acţioneze în primele 7 săptămîni de gestaţie. *Infecţiile materne* par să joace un rol important. Rubeola congenitală se asociază cu persitenţa canalului arterial sau stenoza unei ramuri a arterei pulmonare; din culturile de ţesut renal de la copiii cu boală congenitală de inimă au fost izolaţi virusul citomegalic sau adenovirusuri; virusul Coxsackie B este implicat în producerea fibroelastozei endocardului şi a unor miocardite; în fibroelastoză au fost găsite reacţii pozitive la antigen urlian, dar acţiunea teratogenă a virusului urlian nu este suficient de clară; au fost decelate toxoplasme în miocard, dar tulburările cardiace funcţionale sînt rare în toxoplas-

---

[1] Deşi, în general, copiii cu bloc congenital au o stare bună, sînt asimptomatici (aritmia este adesea descoperită la un examen fizic de rutină) — unii bolnavi au crize Adams-Stokes. La asimptomaticii cu o rată a pulsului peste 40/min. nu se face tratament. Dacă rata pulsului scade sub 40/min este necesar tratamentul. Acesta include administrarea orală de isoproterenol sau efedrină. Dacă nu se obţin creşterea frecvenţei pulsului sau persistă crizele Adams-Stokes se recomandă inserţia unui *pacemaker* artificial.

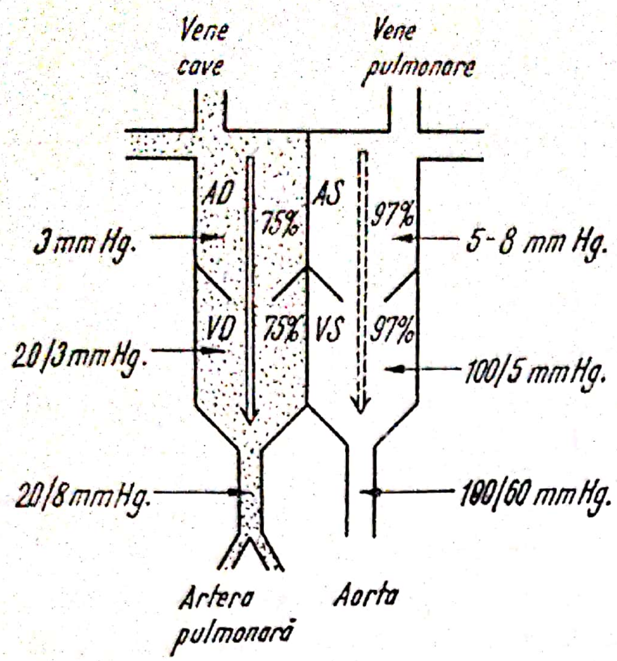


Fig. 82. Schema hemodinamicei cardiace normale. Procentele reprezintă gradul de oxigenare iar mmHg. presiunea din cavităţile inimii (valori medii obţinute prin cateterism) (după A.S. Nadas).

moza congenitală; sifilisul congenital poate fi cauză de aortită sau anevrism. Radiaţiile şi unele medicamente au rol teratogen cunoscut (talidomidă). Copiii mamelor tratate cu medicamente anticonvulsivante dau incidenţă crescută, faţă de martori, pentru boli congenitale de inimă. Diabetul matern şi starea prediabetică se pot asocia cu transpoziţia arterială sau DSV la descendenţi. Incidenţa persistenţei canalului arterial este mai mare în familiile care trăiesc la *altitudine mare.*

Rolul factorului familial şi/sau genetic este susţinut şi pe baza acestor fapte de observaţie: 1) incidenţa în fratrii de 14—22 la 1 000 de naşteri, faţă de 8 la 1 000 în populaţie (de notat că în fratrii există şi o concordanţă a tipului de leziuni de 40—50%; trunchiul arterial comun a fost raportat în fratrii, stenoza şi coarctaţia aortei numai ocazional, iar stenoza pulmonară în aproape 3%; fibroelastoza endocardică nu a fost raportată în fratrii); 2) incidenţa, de altfel mică, a bolilor congenitale de inimă la genitorii copiilor cu astfel de anomalii; 3) incidenţa de 1% a DSV sau DSA la al 2-lea copil dintr-o pereche de gemeni (în general numai unul dintre copiii gemeni este afectat); 4) cazuri izolate de DSA prezente în mai multe generaţii, apariţia unor cazuri de canal arterial persistent în trei generaţii succesive; 5) consanguinitatea relativ ridicată în *situs inversus;* 6) asocierea unor cardiopatii congenitale (DSV şi dubla ieşire din ventriculul drept şi, mai rar, transpoziţia şi atrezia aortică) cu alte anomalii congenitale (anomalii renale, palatoschizis, scolioză congenitală) sau cu sindroame specifice ereditare (metabolice sau cromozomice).

În acest context, *sfatul genetic* devine o necesitate profilactică. Părinţii care au dat naştere unui copil cu boală congenitală de inimă pot fi încurajaţi în dorinţa lor de a da naştere altor copii, pentru că rata recurenţei este de numai 2%. Dacă doi fraţi sînt afectaţi atunci este posibil ca această rată să fie mai mare. Incidenţa cardiopatiilor congenitale printre descendenţii părinţilor cu asemenea anomalii este mai mică de 3%. Riscul avortului spontan şi al naşterilor premature sau dismature este crescut la femeile cu cardiopatii cianogene.

Mijloace de diagnostic. Se folosesc în ordine: anamneza, examenul clinic, investigaţia radiologică standard, electrocardiograma, ca investigaţii uzuale. Pentru stabilirea tipului de leziune, adesea sînt necesare: fonocardiograma, mecanocardiograma, angiografia selectivă şi aortografia, cateterismul cardiac, echocardiografia cu ultrasunete.

Cardiopatii cianogene

Tetrada Fallot

Definiţie: boală congenitală structurală de inimă, cianogenă, complexă, constituită din: obstrucţia ieşirii din ventriculul drept (stenoza pulmonarei), DSV, dextropoziţia aortei şi hipertrofie ventriculară dreaptă (consecinţă a tulburării hemodinamice).

Tulburări hemodinamice. Principalele defecte sînt stenoza arterei pulmonare şi

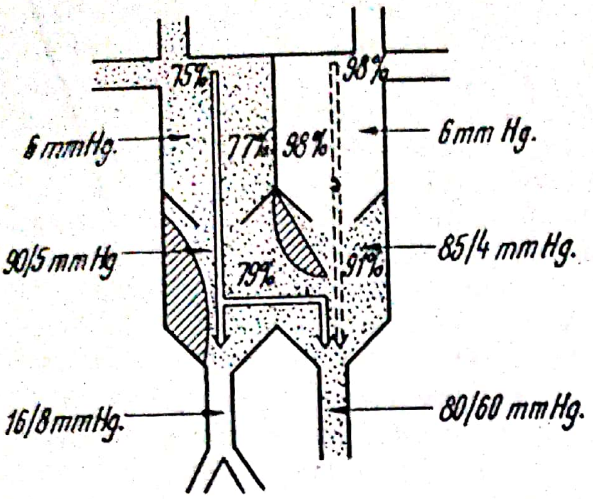


Fig. 83. Schema hemodinamicei în tetrada Fallot

defectul septal ventricular (DSV). Întoarcerea venoasă sistemică în atriul drept și fluxul sanguin din atriul drept spre ventriculul drept, sînt normale. Obstrucția este situată la nivelul valvular și/sau infundibular al ieșirii din ventriculul drept. Rezistența întîmpinată duce la șuntarea sîngelui prin defectul septal ventricular, direct în aorta situată „călare" și în circulația sistemică, la nesaturarea arterială permanentă și la apariția cianozei. Fluxul sanguin pulmonar este astfel redus (obstacol la ieșire, plus șuntare). Este parțial suplimentat prin circulația bronșică colaterală și, eventual prin canalul arterial persistent. Presiunea sistolică și diastolică în ambele ventricule este egală, acestea acționînd ca un pseudoventricul unic. Gradient de presiune există numai la ieșirea din ventriculul drept, dedesubtul și deasupra stenozei pulmonarei.

Tablou clinic. Cel mai important simptom clinic este *cianoza,* care poate lipsi la naștere și nu apare atîta timp cît canalul arterial rămîne permeabil (obișnuit se închide în cursul primei luni de viață) și cianoza apare și se intensifică progresiv). *Hippocratismul* digital (fig. 84) devine evident după 1—2 ani. *Dispneea* apare la efort, copiii preferînd poziția „pe vine". Accesele paroxistice de dispnee (accese hipoxice „albastre") se însoțesc de țipăt slab, *gasp,* slăbirea pînă la dispariția temporară a suflului sistolic. Debutează spontan și imprevizibil, durează de la cîteva minute la mai multe ore, putînd duce la pierderea conștienței, convulsii și pareze. Accesele scurte se termină cu astenie și copilul adoarme. Prin reducerea și mai severă a fluxului pulmonar, accesele se soldează cu hipoxie și acidoză metabolică. *Hemoptizia* este rară dar poate fi recurentă. Creșterea și dezvoltarea sînt insuficiente, iar pubertatea apare cu întîrziere. Pulsul, presiunea venoasă și arterială sînt normale. *Toracele* poate proemina anterior în regiunea precordială. Diametrele inimii sînt normale. În 50% din cazuri se percepe pe marginea stîngă a sternului, în spațiul III—IV intercostal, un *freamăt sistolic.* Cei mai adesea se aude un *suflu sistolic* aspru, cu focarul maxim în spațiul II intercostal stîng, care se propagă spre gît și care poate fi perceput pe marginea stîngă a sternului sau pe toată aria cardiacă. Suflul are caracter de ejecție, este pansistolic și poate fi precedat de un „clic" presistolic. Dacă colateralele bronșice sînt dilatate sau canalul arterial este persistent și mai ales dacă se asociază atrezia pulmonarei, suflul poate fi continuu (sistolo-diastolic). Matitatea cardiacă este mărită transversal, iar vîrful cordului este deplasat în afară și în jos.

Radiologic, se constată: îngustarea pediculului vascular; diametrele inimii, obișnuit normale; lipsa arcului mijlociu (concavitate) pe marginea stîngă; vîrful inimii rotunjit, sus-situat, supradiafragmatic (din cauza hipertrofiei ventriculului drept), realizînd aspectul de „nas de oaie" sau aspectul general de cord în „sabot". În profil, spațiul retrosternal anterior este ocupat de ventriculul drept hipertofiat,

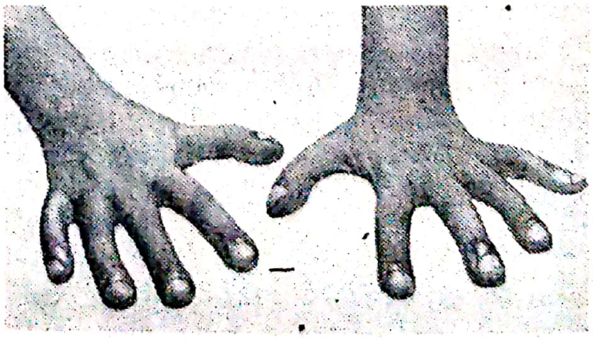


Fig. 84. Hippocratism digital.

care împinge posterior ventriculul stîng, suprapunîndu-l pe coloană. Aorta este lăţită, cu arcul situat la dreapta. În OAS apare „fereastra clară" aortico-pulmonară. Hilurile pulmonare sînt şterse, fără pulsaţii. Cîmpurile pulmonare sînt remarcabil de clare (semn foarte important pentru diagnostic).

Electrocardiografic, apar semne de hipertrofie ventriculară dreaptă izolată şi de rotaţie orară a inimii. Axul electric este deviat la dreapta, unda P anormală (amplă şi ascuţită). Pot apărea şi modificări ale undei T (produse prin hipoxia miocardului), dar acestea nu sînt patognomonice.

Cateterismul cardiac evidenţiază hipertensiune sistolică ventriculară dreaptă (nivel sistemic 80—110 mmHg), cu cădere bruscă cînd cateterul intră în infundibul sau în artera pulmonară; gradientul de presiune dintre ventriculul drept şi artera pulmonară arată prezenţa stenozei pulmonare. Presiunea arterială dreaptă este normală; aorta implantată în ventricolul drept: gradul saturării arteriale 75—85% (faţă de 98% normal); *shunt* dreapta → stînga sau bidirecţional, localizat cu ajutorul cuvelor indicatoare de diluţie.

Ventriculografia selectivă dreaptă conturează sediul şi distensibilitatea stenozei, o eventuală cameră infundibulară dreaptă, opacifierea simultană a aortei şi arterei pulmonare, existenţa şi sediul DSV (obişnuit larg, situat sub *crista ventricularis* hipertrofiată); aorta largă, bine opacifiată.

Examenele de laborator arată o poliglobulie de 6—9 milioane eritrocite/mm^3, hematocritul 60—80%, vîscozitatea sîngelui crescută iar VSH încetinită (0—1 mm/oră).

Complicaţii : tromboze cerebrale, abcese cerebrale, endocardită bacteriană, tendinţă la sîngerare, insuficienţă cardiacă congestivă (rară; la sugar poate fi precipitată de deficienţa de fier).

Tratament

— *Măsuri generale :* prevenirea şi tratamentul deshidratărilor, pentru evitarea hemoconcentraţiei şi trombozelor.

— *Tratamentul crizelor de dispnee :* poziţie genu-pectorală, oxigenoterapie, *morfină 1 mg/10 kg corp* (0,1 mg/kg. corp); bicarbonat de sodiu sau THAM, cînd paO$_2$ scade sub 40 mmHg, pînă la normalizarea *p*H-ului; propranolol 0,1—0,2 mg/kg. corp i.v. pentru inhibiţia beta-adrenergică (la sugar terapie cu fier, sedare uşoară cu prometazină şi propranolol oral 1 mg/kg. corp la 6 ore, reduc frecvenţa şi gravitatea acceselor de dispnee).

— *Tratamentul chirurgical* se face *paliativ*, prin procedee anastomotice, sub vîrsta de 1 an şi, *corectiv*, la copiii mici. Procedeele anastomotice cuprind *operaţia Taussig-Blalock-She* (anastomoza unei ramuri a aortei cu ramura homolaterală a pulmonarei: de obicei se anastomozează capătul subclaviei stîngi cu latura arterei pulmonare); *operaţia Potts* (anastomoză latero-laterală a aortei descendente toracice cu artera pulmonară); *operaţia Waterston* (anastomoză latero-laterală a aortei ascendente cu artera pulmonară dreaptă). Mortalitatea prin terapie paliativă este de 7%. Procedeele chirurgicale intracardiace cu vizibilitate directă (cu pompă-oxigenator) vizează eliberarea obstrucţiei de la ieşirea din ventriculul drept şi închiderea defectului septal ventricular (tratamentul chirurgical corectiv).

Alte cardiopatii cianogene

Originea aortei şi pulmonarei din ventriculul drept, cu stenoza pulmonarei este greu de deosebit de tetrada Fallot. Singura ieşire din ventriculul stîng este însă DSV. O posibilitate de diagnostic este demonstrarea electrocardiografică a lipsei de continuitate mitral-aortică şi angiocardiografia selectivă care demonstrează situarea în acelaşi plan orizontal a valvelor aortică şi pulmonară, precum şi implantarea aortei exclusiv în ventriculul drept.

Transpoziţia completă a arterelor mari constă din implantarea aortei în ventriculul drept şi a arterei pulmonare în ventriculul stîng, întoarcerea venoasă, sistemică şi pulmonară, în atrii fiind normală.

Ca frecvenţă, este a doua dintre cardiopatiile cianogene (reprezintă 16% din cazuri), fiind de patru ori mai frecventă la băieţi. Diferitele forme de transpoziţie a vaselor mari pot fi grupate în:

1 — a) transpoziţie cu sept ventricular intact şi absenţa stenozei pulmonare;
— b) cu sept ventricular intact şi stenoză pulmonară;
2 — a) cu DSV şi stenoză pulmonară;
— b) cu DSV cu obstrucţie vasculară pulmonară;
— c) cu DSV fără obstrucţie vasculară pulmonară.

Deoarece aorta este implantată în ventriculul drept, viaţa nu este posibilă decît dacă există amestec de sînge între circulaţia sistemică şi pulmonară. La bolnavii din grupul 1 (cu sept ventricular intact), amestecul se produce la nivel atrial sau prin canalul arterial. După închiderea canalului arterial, copiii devin intens cianotici şi apare insuficienţa cardiacă. Bolnavii cu DSV au un grad variabil de cianoză (mare la 2a, moderată la 2b şi mică la 2c), în schimb la cei cu DSV fără obstrucţie vasculară pulmonară (2c) apare insuficienţa pulmonară precoce, căci fluxul pulmonar este considerabil crescut.

Trunchiul arterial comun reprezintă mai puţin de 1% din toate malformaţiile congenitale ale inimii. Există un singur vas „uriaş", implantat în ventricul, care asigură atît circulaţia sistemică, cît şi cea pulmonară. DSV este constant prezent şi indispensabil. În raport cu locul de emergenţă a arterei pulmonare din trunchi, se descriu patru tipuri: *tip 1* = arteră pulmonară implantată la baza trunchiului, deasupra valvei semilunare, care merge paralel cu aorta ascendentă; *tip 2* = două artere pulmonare independente, implantate „umăr la umăr" în peretele posterior al trunchiului; *tip 3* = două artere pulmonare independente, implantate la distanţă, de o parte şi de alta a trunchiului; *tip 4* = absenţa arterei pulmonare, circulaţia pulmonarei fiind preluată de arterele bronşice din aorta descendentă (este o formă „extremă" de tetradă Fallot cu atrezie a arterei pulmonare).

Pentru *diagnostic* sînt semnificative: cianoza precoce (sugar), insuficienţa cardiacă cu debut în copilărie, suflul sistolic de gradul II—IV/VI pe marginea stîngă inferioară a sternului şi un frecvent suflu diastolic apexian. Elementele cineangiografice sînt patognomonice (prezenţa DSV şi a trunchiului arterial comun). Diferenţierea trebuie făcută de pseudotrunchiul arterial (atrezia pulmonarei cu DSV).

Atrezia pulmonară cu DSV este o formă „extremă" de tetradă Fallot. În forma cu sept ventricular intact (tip 1: cu valvă tricuspidă competentă; tip 2: cu malformaţie şi insuficienţă tricuspidiană) viaţa este dependentă de persistenţa canalului arterial.

Clinic, această formă se caracterizează prin cianoză severă apărută precoce, dispnee intensă, cardiomegalie, suflu de insuficienţă tricuspidiană (în tipul 2, cu malformaţia valvei tricuspide şi insuficienţă tricuspidiană). Cateterismul evidenţiază presiunea crescută în ventriculul drept, comparativ cu presiunea sistemică. Cineangiocardiografic, artera pulmonară nu poate fi opacifiată de substanţa de contrast introdusă în ventriculul drept.

Atrezia tricuspidei antrenează cianoză marcată de la naştere şi insuficienţă cardiacă precoce la sugar. Se descriu mai multe tipuri anatomice: *tipul 1-a* se caracterizează prin absenţa transpoziţiei vaselor mari, hipoplazia sau atrezia arterei pulmonare şi persistenţa canalului arterial; *tipul 1-b* se prezintă, de asemenea, fără transpoziţia vaselor mari, cu DSV mic, stenoză pulmonară şi arteră pulmonară hipoplazică; *tipul 1-c* este o malformaţie fără transpoziţie, cu DSV larg şi arteră pulmonară normală; *tipul 2-a*, cu transpoziţia marilor vase, prezintă DSV şi stenoză pulmonară; *tipul 2-b*, cu transpoziţia marilor vase şi fără stenoza pulmonarei. Hemodinamic, din cauza lipsei de comunicare (sau din cauza comunicării insuficiente) între atriul drept şi ventriculul drept, sîngele venos întors în atriul drept nu poate ajunge decît în atriul stîng, printr-o variantă cu DSA, aşa încît atriul stîng va primi atît sînge venos sistemic, cît și sînge arterial pulmonar. Dezvoltarea ventriculului drept depinde de existența DSV și de mărimea acestuia.

Anomalia Ebstein este o malformație a valvulelor tricuspide care sînt deplasate în jos și implantate vicios, împărțind ventriculul drept în două părți. Cuspa anterioară rămîne lipită de inelul valvular, iar celelalte două cuspe sînt lipite de peretele ventricular drept. Cele două camere ventriculare care se creează au aspecte diferite: prima este în continuarea atriului drept, pe care îl mărește considerabil, iar cea de a doua reprezintă ventriculul drept propriu-zis care este hipoplastic și are pereții subțiri.

Anomaliile tricuspidiene pot beneficia de corecții chirurgicale, prin comisurotomie sau plastie de valvă tricuspidă.

Sindromul inimii stîngi hipoplastice include toate leziunile valvulare sau vasculare ale inimii stîngi, care determină hipoplazia ventriculului stîng (atrezia mitralei, atrezia aortică, atrezia sau hipoplazia arcului aortic) și în care există obstrucție severă, fie la umplerea, fie la golirea ventriculului stîng, încă din viața intrauterină. După naștere, ventriculul stîng hipoplaziat prenatal, nu poate asigura un flux sanguin sistemic adecvat. Astfel, de la cîteva zile pînă la trei luni după naștere, apare insuficiența cardiacă congestivă.

Ventriculul unic este o boală structurală a inimii ce se caracterizează prin prezența unei singure camere ventriculare, în care este implantată atît aorta cît și artera pulmonară, două atrii separate și două complexe valvulare atrio-ventriculare distincte. Se asociază cu variate anomalii cardiace, cele mai frecvente asocieri fiind: ventriculul unic cu transpoziție arterială; ventriculul unic cu stenoză pulmonară.

Sindromul Eisenmenger este reprezentat de prezența unei *hipertensiuni pulmonare* care inversează sau face bidirecțional un *shunt* la nivel de DSV, DSA, persistența de canal arterial sau orice altă comunicare între aortă și circulația mică.

Cardiopatii necianogene

Defecte septale ventriculare

Reprezintă cele mai comune leziuni congenitale ale inimii (20%). Cel mai frecvent, defectul este situat în porțiunea membranoasă a septului ventricular și, mai rar, în partea sa musculară, dar mărimea defectului este mai importantă decît poziția sa. Rezistența la umplerea circuitului sistemic fiind mai mare decît rezistența circuitului pulmonar, în mod obișnuit, *shunt*-ul este direcționat de la stînga la dreapta. Hipertensiunea pulmonară și modificările patului vascular sînt rare la sugar și copilul mic; ele apar mai tîrziu, fiind consecința creșterii fluxului sanguin în artera pulmonară și/sau creșterii rezistenței vasculare pulmonare. La pubertate modificările patului vascular pulmonar „se fixează" (devin ireversibile) (fig. 85 și 86).

Semnele clinice și tulburările hemodinamice (fig. 87) sînt variabile în funcție de tipurile descrise: DSV cu *shunt* S→D mic, DSV cu *shunt* S→D moderat și DSV larg cu hipertensiune pulmonară. Copiii cu *shunt* mic sau moderat nu prezintă în mod obișnuit cianoză și nici alte simptome cardio-vasculare. Bombarea precordială este absentă sau ușoară; de asemenea, șocul vîrfului și freamătul sistolic. La auscultație se percepe un suflu pansistolic șuierător, aspru, de gradul II—IV/VI, cu focarul maxim pe marginea stîngă a sternului, spațiul intercostal III—IV, care maschează zgomotul II și iradiază pe toată aria precordială („în spițe de roată"). Cînd *shunt*-ul este crescut, zgomotul II poate fi accentuat sau dedublat în focarul pulmonarei. Se poate percepe și un suflu diastolic de flux, consecință a creșterii fluxului sanguin prin orificiul mitralei în timpul diastolei ventriculare. Acest suflu indică un flux pulmonar crescut, cu raport minim de 2 : 1 față de fluxul sistemic.

În DSV larg, cu hipertensiune pulmonară, semnele de boală apar precoce (uneori la sugari). Bolnavul face infecții pulmo-

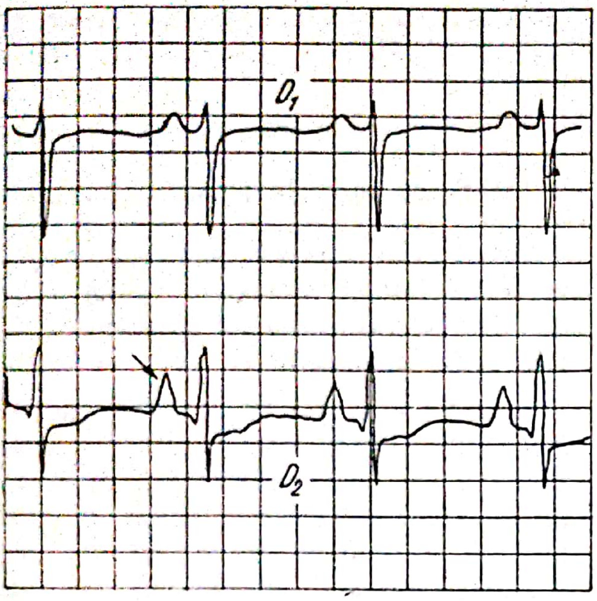


Fig. 85. Hipertensiune pulmonară. Aspect electrocardiografic.

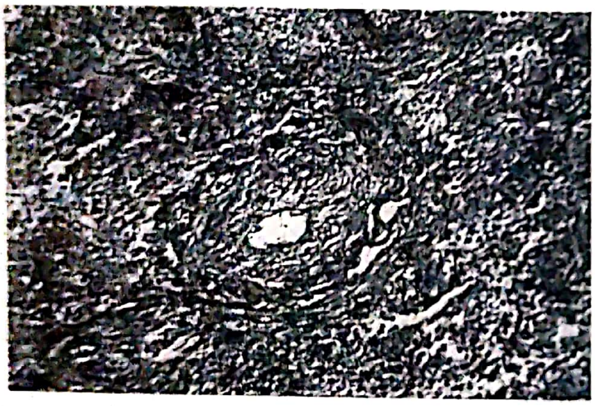
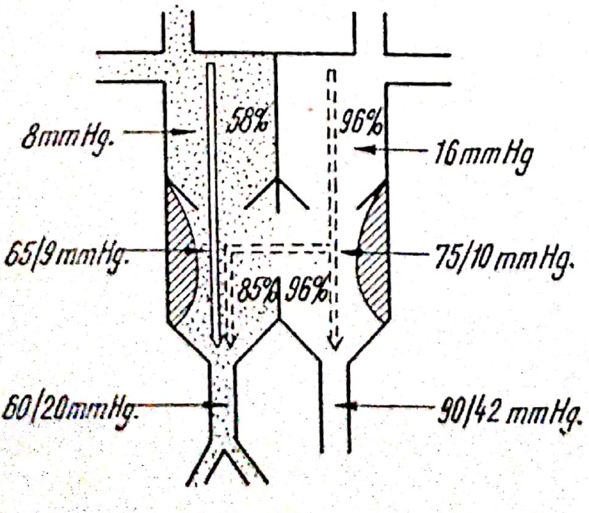


Fig. 86. Hipertensiune pulmonară. Modificări histopatologice pulmonare; îngroşarea peretelui arteriolar.

Fig. 87. Schema hemodinamicei în defectul septal ventricular.



nare recurente, este dispneic, obosit, creşte lent, dar nu prezintă cianoză. Insuficienţa cardiacă poate apărea între 1 şi 6 luni. Dacă hipertensiunea pulmonară este severă, apare cianoza (sindromul Eisenmenger). Regiunea precordială este proeminentă şi „liniştită“, sternul bombat. Inconstant, se palpează freamătul sistolic pe marginea inferioară stîngă a sternului. Suflul pansistolic este aspru, de gradul II—V/VI. Ocazional se percepe apexian şi suflul diastolic de flux. Zgomotul II este accentuat şi dedublat în focarul pulmonarei.

Examenul radiologic evidenţiază o inimă în limite normale dacă *shunt*-ul este mic, iar desenul vascular uşor accentuat. În defectele largi, cu *shunt* mare se constată: cardiomegalie cu implicarea ambelor ventricule şi atriului stîng, aortă mică sau normală, trunchiul pulmonarei dilatat, desen vascular pulmonar foarte accentuat.

Electrocardiograma şi vectocardiograma sînt normale la bolnavii cu *shunt* mic şi presiune arterială pulmonară normală. La cei cu *shunt* larg şi rezistenţă vasculară pulmonară normală, există hipertrofie ventriculară stîngă pură (devierea la stînga a axului electric QRS pînă la —90°); în caz de hipertensiune pulmonară prin creşterea fluxului, creşterea rezistenţei vasculare pulmonare sau ambelor, există hipertrofie biventriculară (axul electric QRS variază între —30° şi 180°); la cei cu hipertensiune pulmonară prin obstrucţie vasculară pulmonară se constată hipertrofie ventriculară dreaptă pură (axul electric QRS deviat la dreapta pînă la +150°). Unda P este înaltă şi ascuţită.

Cateterismul cardiac şi *angiocardiografia* demonstrează: creşterea saturaţiei în oxigen în ventriculul drept (sîngele arterial sistemic este desaturat în caz de hipertensiune pulmonară severă); presiunea arterială pulmonară variabilă (de la normală pînă la egală cu cea sistemică); raportul dintre fluxul sanguin pulmonar şi cel sistemic este variabil de la 1,1 : 1 la 4 : 1; trecerea cateterului din ventriculul drept, prin DSV în aorta ascendentă; demonstrarea *shunt*-ului ventricular cu ajutorul cuvei indicatoare de diluţie.

Tratamentul este medical şi chirurgical.

Tratamentul medical (tonicardiace, diuretice, antibiotice — la nevoie) se recomandă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, pînă la efectuarea corecţiei.

Tratamentul chirurgical beneficiază de două proceduri: bandarea arterei pulmonare şi corectarea defectului. Bandarea se face cu material ombilical, în jurul trunchiului arterei pulmonare, aproape de valvă şi determină creşterea rezistenţei la umplere a patului vascular, diminuarea *shunt*-ului stînga-dreapta. Poate fi practicată la sugarii cu insuficienţă cardiacă, care au răspuns la tratamentul anticongestiv. Repararea totală este indicată atunci cînd raportul între fluxuri este mai mare de 1,5 : 1 şi rezistenţa vasculară pulmonară este normală sau puţin crescută. Această operaţie este contraindicată cînd obstrucţia vasculară pulmonară a devenit ireversibilă şi direcţia *shunt*-ului s-a inversat. În unele centre de cardiologie s-a putut realiza această operaţie cu inimă deschisă, chiar sub vîrsta de 1 an. Bolnavii cu DSV larg şi hipertensiune pulmonară reactivă (rezistenţă vasculară pulmonară crescută, dar reversibilă la vasodilatatoare de tip tolazolin sau la oxigen) trebuie operaţi mai precoce decît cei cu rezistenţă vasculară normală, la care vîrsta optimă pentru intervenţie este de 5—10 ani. În funcţie de mulţi factori (gradul hipertensiunii, dimensiunea şi localizarea defectului), mortalitatea postoperatorie variază între 5—25%.

Complicaţia postoperatorie cea mai severă este blocul cardiac complet.

Evoluţia şi *prognosticul* sînt diferite: bune în DSV mic (viaţă cu durată normală, dar susceptibilitate mare la endocardită bacteriană subacută); în DSV moderat evoluţia şi prognosticul sînt bune la vîrsta de sugar şi rezervate în copilărie (risc de hipertensiune pulmonară progresivă şi endocardită bacteriană). La bolnavii cu DSV larg, evoluţia şi prognosticul sînt nefavorabile: pneumonii recurente la sugari, insuficienţă cardiacă, obstrucţie vasculară pulmonară progresivă la copiii mari şi adolescenţi (susceptibilitatea la endocardita bacteriană este însă mai mică la această categorie de bolnavi).

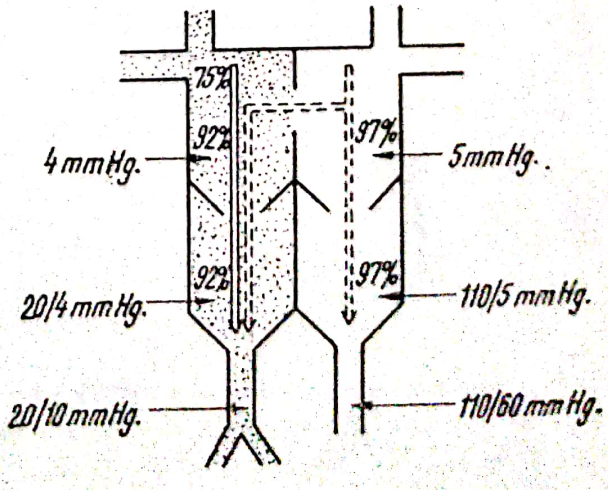
Defecte septale atriale (D.S.A.)

Există două variante anatomice majore: varianta *ostium secundum* (DSA relativ înalt) şi varianta *ostium primum* (defectele foiţei endocardice).

A. *DSA — varianta ostium secundum* se întîlneşte la aproximativ 10—15% dintre bolnavii cu boli congenitale structurale de inimă. Defectul este situat în partea mijlocie sau superioară a septului, avînd o mărime de 2—3 cm. Fluxul este direcţionat stînga→dreapta şi are un debit de 1—20 l/m²/minut (cu atît mai mic, cu cît copilul este mai mic, deci rezistenţa la umplere a atriului şi ventriculului drept este mai mare). Hipertensiunea pulmonară şi creşterea rezistenţei vasculare pulmonare apar tardiv (din a 3-a decadă de viaţă)

Clinic, copiii nu prezintă cianoză, au *habitus* gracil; nu prezintă simptome cardiovasculare (pot rămîne asimptomatici toată viaţa). Insuficienţa cardiacă este extrem de rară. Se percepe un suflu sistolic de ejecţie de gradul I—III/VI, pe marginea stîngă a sternului, în spaţiul II intercostal, care iradiază în spate, interscapular. Inima este hiperactivă, cu şoc palpabil; pulsul arterial este normal. Nu se palpează freamăt.

Fig. 88. Schema hemodinamicei în defectul septal atrial.



Examenul radiologic poate arăta o mărire moderată a inimii (pe seama atriului şi ventriculului drept) şi trunchiul pulmonarei dilatat. Desenul vascular pulmonar este accentuat (flux sanguin pulmonar crescut). În OAD, atriul drept mărit şi ramura dreaptă a pulmonarei umbresc spaţiul retrocardiac.

Electrocardiograma arată devierea la dreapta a axului electric QRS, cu rotaţie orară în plan frontal. În conducerile precordiale drepte, există obişnuit un model de complex de tipul rsR. Unda R măsoară 5—15 mm, iar în precordialele stîngi se înscriu unde S adînci. Nu rareori este asociat blocul de ramură dreaptă. Unda P este înaltă şi ascuţită în $V_1 - V_2$.

Vectocardiograma în plan orizontal arată un vector terminal, direcţionat în sectorul drept şi anterior.

Cateterismul cardiac relevă prin oximetrie creşterea semnificativă a saturaţiei în oxigen la nivelul atriului drept. Presiunea în artera pulmonară este obişnuit normală, iar în ventriculul drept depăşeşte ocazional cu 10—30 mmHg presiunea din artera pulmonară, datorită fluxului crescut şi nu obstrucţiei organice. Rezistenţa vasculară pulmonară este normală. Raportul între fluxul sanguin pulmonar şi cel sistemic variază între 1,5 : 1 şi 4 : 1. Cateterul trece cu uşurinţă prin septul atrial, dacă a fost introdus prin vena safenă. Cuvele de diluţie indică shuntul atrial stînga-dreapta. Saturaţia arterială sistemică este normală.

Cineangiografia cu injectarea substanţei de contrast în atriul stîng, demonstrează existenţa *shunt*-ului atrial stînga → dreapta, cu opacifierea atriului drept.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Tratamentul medical vizează tratarea insuficienţei cardiace, cînd aceasta apare. Tratamentul chirurgical se practică la vîrsta de 5—10 ani, cînd raportul între fluxul pulmonar şi fluxul sistemic este mai mare de 2 : 1. Tratamentul constă în închiderea chirurgicală a comunicării interatriale. Operaţia este contraindicată cînd apare hipertensiune pulmonară secundară creşterii rezistenţei vasculare pulmonare.

Evoluţia şi *prognosticul* sînt bune în primii 20 de ani de viaţă. După această perioadă pot apărea hipertensiunea pulmonară şi inversarea *shunt*-ului, cu instalarea semnelor de insuficienţă cardiacă. Endocardita bacteriană este posibilă, dar foarte rară.

B. *DSA — varianta ostium primum şi defectele foiţei endocardice.* Defectele foiţei endocardice constau din fuziunea incompletă a părţii inferioare a septului atrial, părţii membranoase a septului ventricular şi foiţelor septale ale valvelor tricuspide şi mitrale. Incidenţa este crescută în sindromul Down. Se descriu două forme de anomalii: o formă completă şi o formă incompletă (parţială).

Forma completă (canalul atrio-ventricular comun) constă din DSA jos *(ostium primum)*, DSV înalt şi despicarea foiţelor septale ale valvei tricuspide şi anterioară a mitralei. *Forma incompletă* poate avea oricare din aceste componente, dar cea mai frecventă variantă este DSA tip *ostium primum* separat (izolat) sau asociat cu despicătura valvei mitrale.

Tablou clinic. Semnele şi simptomele sînt variabile în funcţie de complexitatea şi severitatea anomaliei. Tipul complet este mai sever şi cu manifestări clinice mai complexe. Zgomotul II în focarul pulmonarei este accentuat. Se pot percepe sufluri variabile, mai frecvent suflu de regurgitare în focarul mitralei. Infecţiile respiratorii sînt frecvente, iar incidenţa insuficienţei cardiace în primul an de viaţă este crescută. Asocierea unor cauze pulmonare sau cardiace care produc hipertensiune pulmonară determină apariţia cianozei. Tipul incomplet este obişnuit asimptomatic şi fără cianoză. Se percepe un suflu holosistolic de regurgitaţie mitrală.

Examenul radiologic evidenţiază cardiomegalie variabilă, în relaţie cu tipul de defect; accentuarea desenului vascular pulmonar (exceptînd cazurile de obstrucţie vasculară pulmonară în care sînt proeminente numai trunchiul şi ramurile arterei pulmonare).

Electrocardiograma arată în toate formele, devierea la stînga a axei electrice QRS, cu rotaţie antiorară în plan frontal (—30° la —90°). Este un semn foarte important pentru diagnostic. În 50% din cazuri sînt asociate blocuri cardiace. În funcţie de tipul malformaţiei şi de evoluţia hemodinamică şi anatomică, poate exista şi hipertrofie ventriculară dreaptă sau combinată (stîngă şi dreaptă).

Cateterismul cardiac furnizează informaţii diferite, în relaţie directă cu tipul anomaliei. În mod obişnuit cateterul pătrunde cu uşurinţă prin partea de jos a septului atrial şi trece direct în ventriculul stîng.

Cineangiografia determină prezenţa sau absenţa regurgitării prin valva atrioventriculară.

Tratamentul este chirurgical şi constă din corecţia chirurgicală a defectelor septale şi valvulare. Mortalitatea postoperatorie este ridicată în formele complete (25—50%) şi mai redusă în formele incomplete (5—15%).

Persistenţa canalului arterial

Malformaţia constă în persistenţa canalului Botal, care în viaţa fetală leagă artera aortă cu artera pulmonară şi care se închide curînd după naştere. Incidenţa anomaliei însumează 10% din toate cardiopatiile congenitale. Există o *formă tipică* (90% din cazuri), cu *shunt* stînga-dreapta mic sau moderat şi presiune arterială pulmonară normală şi o *formă atipică* cu *shunt* larg stînga-dreapta şi hipertensiune pulmonară.

Fiziopatologic este vorba de o comunicare între aortă şi artera pulmonară cu amestec de sînge oxigenat din aortă (unde presiunea este mai mare) către artera pulmonară. Astfel circulaţia mică este supraîncărcată şi debitul cavităţilor stîngi creşte, deoarece primesc mai mult sînge de la plămîni.

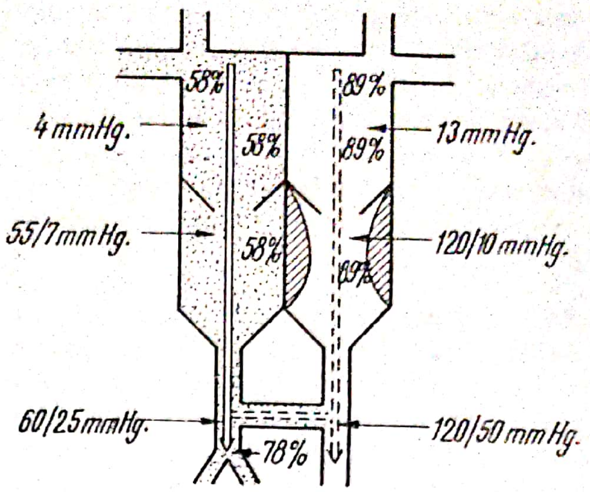


Fig. 89. Schema hemodinamicei în persistenţa canalului arterial.

Tabloul clinic. În formele tipice bolnavii sînt asimptomatici, fără manifestări funcţionale cardiovasculare, dar sînt gracili. Simptomele fizice sînt mai constante şi mai importante: bolnavul prezintă un suflu foarte caracteristic, aspru, „de maşinărie“, cu focarul maxim în spaţiul II intercostal stîng, pe marginea stîngă a sternului şi sub clavicula stîngă. Acest suflu începe curînd după zgomotul I, creşte în intensitate, avînd un maxim concomitent cu zgomotul II, „pătrunde“ în diastolă unde descreşte şi dispare la următorul zgomot I. Acest suflu sistolo-diastolic iradiază mai bine anterior, dar se percepe şi posterior. Pulsul este săltăreţ, iar presiunea diferenţială mărită (mai mare decît 1/2 din presiunea sistolică, sau mai mare de 50 mmHg). În formele atipice se produc infecţii respiratorii frecvente şi insuficienţă cardiacă congestivă de la vîrsta de sugar, situaţii în care apare cianoza. Mai pot apărea epistaxis, hemoptizii, disfonie şi întîrziere în dezvoltarea fizică. Pulsul este săltăreţ, iar tensiunea arterială „diferenţială“ este mare. Suflul este variabil (mai ales la sugar).

Examenul radiologic evidenţiază o inimă normală dacă *shunt*-ul este mic sau moderat şi o cardiomegalie (interesînd atriul şi ventriculul stîng) dacă canalul este larg. Artera aortă şi trunchiul pulmonarei proemină în ambele forme. Umbra canalulu- poate fi ocazional vizibilă între aorta toi racică descendentă şi trunchiul pulmonarei. În OAD trunchiul pulmonarei bombează, iar atriul stîng este vizibil mărit. În caz de hipertensiune pulmonară, vascularizaţia pulmonară este „*angorjată*“.

Electrocardiograma poate fi normală sau arată hipertrofie ventriculară şi atrială stîngă, moderată. Prezenţa undei Q adînci în precordialele stîngi (V_5-V_6) este semnificativă. În caz de hipertensiune pulmonară prin creşterea fluxului în mica circulaţie, există hipertrofie biventriculară, iar la bolnavii cu obstrucţie vasculară pulmonară, hipertrofie ventriculară dreaptă pură (R hipervoltat în V_1-V_2 şi unde S adînci în V_5-V_6).

Cateterismul cardiac nu oferă date importante în formele simple (practicarea sa nu este justificată). În formele cu canal larg se poate demonstra trecerea directă a sondei din pulmonară în aortă şi se constată arterializarea sîngelui pulmonar în raport cu cel din ventriculul drept (semne certe de diagnostic).

Tratamentul constă în corecţia chirurgicală a *shunt*-ului care trebuie efectuată precoce (chiar în perioada de sugar) în caz de *shunt* larg şi hipertensiune pulmonară. Operaţia este contraindicată la cei cu obstrucţie vasculară pulmonară. Vîrsta optimă obişnuită pentru intervenţie este între 1 şi 5 ani. Bolnavii care au raportul între fluxuri mai mic de 1,5 : 1 nu trebuie operaţi deoarece persistenţa canalului arterial este utilă (reprezintă o cale de „evadare“ a unei cantităţi de sînge şi posibilitatea de limitare a hipertensiunii pulmonare). În caz de apariţie a insuficienţei cardiace se utilizează tratamentul anticongestiv (tonicardiace, diuretice).

Evoluţia şi *prognosticul* sînt bune în formele simple, cu *shunt* mic sau moderat, şi variabile în celelalte forme.

Malformaţii cu obstrucţia fluxului sanguin în inima dreaptă

Stenoza arterei pulmonare. Există mai multe tipuri, dintre care două sînt mai importante: 1) *forma valvulară* cu sept ventricular inact şi 2) *forma infundibulară* cu DSV. *Stenoza valvulară cu sept ventricular intact* reprezintă 10% din totalul cardiopatiilor congenitale.

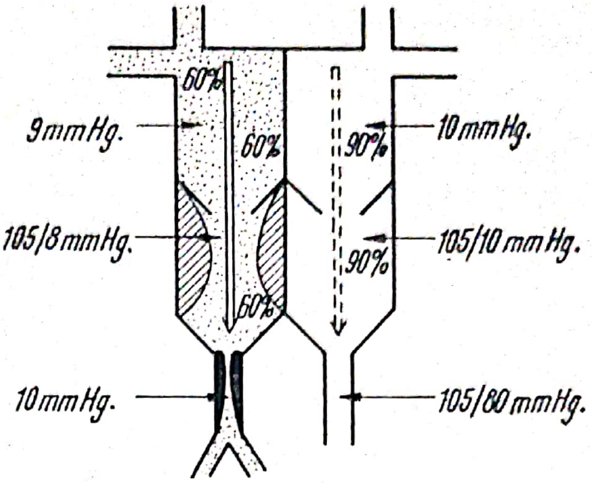


Fig. 90. Schema hemodinamicei în stenoza pulmonarei.

Tablou clinic. În formele uşoare sau moderate de stenoză, boala este asimptomatică. Manifestările clinice în formele severe sînt dominate de dispnee şi cianoză. Insuficienţa cardiacă este precoce (chiar în perioada neonatală), iar cianoza se intensifică progresiv. Oboseala şi dispneea de efort sînt menţionate chiar şi în cazurile moderate de stenoză. Pot apărea şi crize de dispnee cu cianoză. Hippocratismul digital este prezent numai în cazurile severe. Pulsul este normal. Examenul fizic evidenţiază: bombarea regiunii precordiale, şoc apexian palpabil, freamăt catar sistolic în focarul pulmonarei şi fosa suprasternală, matitate cardiacă lărgită. La auscultaţie se constată suflu sistolic aspru, de ejecţie (de tip obstructiv), localizat pe marginea stîngă a sternului, în spaţiul II intercostal stîng, cu iradiere în toate direcţiile, dar mai ales posterior şi superior.

Examenul radiologic evidenţiază dilataţia poststenotică a trunchiului arterei pulmonare şi ramurei stîngi a acestuia; marginea dreaptă a inimii apare alungită şi convexă prin dilatarea atriului drept. În cazurile severe se constată şi mărirea ventriculului drept. Arcul mijlociu stîng este bombat. Cîmpurile pulmonare sînt hipertransparente. În OAD spaţiul retrocardiac este mascat de atriul drept dilatat.

Electrocardiograma nu este modificată la bolnavii cu stenoză mică. Bolnavii cu stenoză moderată prezintă o hipertrofie ventriculară dreaptă moderată, cu unde R hipervoltate în precordialele drepte şi unde S adînci în precordialele stîngi. La cei cu stenoză severă apar şi semne de hipertrofie atrială dreaptă (undă P înaltă şi ascuţită) şi tulburări de fază terminală, pînă la inversarea undei T în precordialele drepte. Axul electric QRS este constant deviat la dreapta.

Cateterismul cardiac evidenţiază un gradient de presiune de 10—20 mmHg între ventriculul drept (presiune crescută) şi artera pulmonară (presiune scăzută sau normală). În cazurile severe creşte presiunea şi în atriul drept. Determinarea gradientului de presiune permite stabilirea gradului de stenoză. Saturarea în oxigen a sîngelui arterial este normală.

Cineangiografia cu injectarea substanţei de contrast în ventriculul drept evidenţiază îngroşarea valvei pulmonare şi stenozarea zonei de ieşire din ventriculul drept (care este concentric hipertrofiat), apărînd un „jet“ al substanţei de contrast, care ţîşneşte în artera pulmonară. Poate fi prezentă hipertrofia infundibulară.

Tratamentul este *medical* (previne sau combate insuficienţa cardiacă dreaptă) şi *chirurgical* (valvostomia) recomandat la toţi bolnavii la care presiunea în ventriculul drept este mai mare de 100 mmHg şi trebuie practicat precoce, dacă obstrucţia este severă. Dacă a survenit insuficienţa cardiacă, operaţia trebuie făcută imediat ce este posibil. Mortalitatea postoperatorie variază cu vîrsta şi gravitatea între 1 şi 10%.

Evoluţia stenozei pulmonare neoperată: ajunge la insuficienţă ventriculară dreaptă ireductibilă.

Malformaţii cu obstrucţia fluxului sanguin în inima stîngă

Stenoza aortică supravalvulară (subaortică) se întîlneşte în sindromul hipercalcemiei infantile cu retard mintal. Se cunosc mai multe variante, dintre care două sînt mai importante: 1) stenoza subaortică cu hipertrofie şi insuficienţă ventriculară stîngă; 2) stenoza subaortică cu defect septal ventricular.

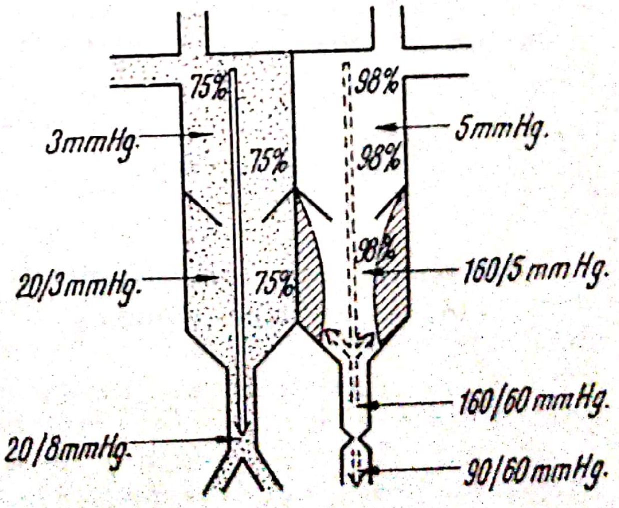
Clinic, se caracterizează prin absenţa cianozei congenitale; *radiologic*, prin vase arteriale pulmonare proeminente, iar cateterismul evidenţiază hipertensiune în ventriculul drept şi artera pulmonară, prin obstrucţie venoasă pulmonară (aceasta lipseşte în varianta a 2-a).

Tratamentul este chirurgical şi constă în înlăturarea obstrucţiei ventriculare stîngi (valvulotomie).

Coarctaţia aortei este o strîmtorare a calibrului vasului, într-o zonă cuprinsă între crosă şi bifurcaţia aortei. Se descriu mai multe localizări, dar mai frecvente sînt variantele preductală şi postductală. Reprezintă 5—8% din cardiopatiile congenitale, fiind de 2—4 ori mai frecventă la băieţi.

A. *Coarctaţia postductală* (tipul adult) este asimptomatică la copil. Abia la adult se notează fatigabilitatea şi scăderea capacităţii la efort. Uneori se poate observa o dezvoltare mai accentuată a părţii superioare a corpului (masele musculare sînt bine dezvoltate la membrele superioare). Tensiunea arterială la membrele superioare este crescută (pînă la pubertate se poate menţine normală), iar pulsul arterei radiale este puternic, bine bătut, dar

Fig. 91. Schema hemodinamicei în coarctaţia aortei.



egal bilateral. La arterele femurale şi pedioase pulsul este slab sau absent, cu decalaj brahiofemural. La auscultaţie se percepe un suflu sistolic de ejecţie, de gradul II/VI, localizat în focarul aortei şi pe marginea inferioară stîngă a sternului, care se propagă posterior, în regiunea interscapulo-vertebrală stîngă, deasupra nivelului coarctaţiei.

Examenul radiologic, obişnuit, nu arată cardiomegalie, deşi ventriculul stîng este moderat mărit. Esofagul baritat este deformat, cu aspectul literei „E" prin modificările aortei ascendente (arcul superior al „E"-ului este format de dilataţia prestenotică a aortei, iar arcul inferior se datorează dilataţiei poststenotice). Eroziunile marginii inferioare a coastelor (produse de dilataţia arterelor intercostale) apar radiologic sub forma unor incizuri costale şi au mare importanţă pentru diagnostic, dar apar la copiii mai mari (obişnuit, după vîrsta de 8 ani). Cardiomegalia şi congestia venoasă pulmonară devin evidente în caz de insuficienţă cardiacă.

Electrocardiograma poate fi normală sau evidenţiază o hipertrofie ventriculară stîngă moderată.

Cateterismul cardiac şi *angiocardiografia* nu se efectuează de rutină.

Tratamentul este chirurgical şi constă în rezecţia porţiunii stenozate, cu anastomoză cap la cap (operaţia King). Vîrsta optimă pentru intervenţie este între 8 şi 15 ani. Cazurile cu hipertensiune sistemică şi cardiomegalie se operează precoce. Mortalitatea postoperatorie la cazurile asimptomatice este mai mică de 5%. La cei cu insuficienţă cardiacă survenită înainte de corecţia chirurgicală, se face preoperator timp de 2—3 zile, tratament medical energic: anticongestive (tonicardiace, diuretice), morfină, oxigenoterapie.

Evoluţia şi *prognosticul* sînt bune dacă insuficienţa cardiacă nu a survenit precoce. Hipertensiunea arterială este evidentă, de obicei, abia la adolescenţă şi se poate complica cu encefalopatie hipertensivă sau hemoragie cerebrală. Complicarea cu endocardita bacteriană este rară.

B. *Coarctaţia preductală* (tipul infantil) se manifestă clinic, precoce (în perioada de sugar) cu fenomene de insuficienţă cardiacă stîngă şi dreaptă. Cianoza este generalizată (determinată de insuficienţa cardiacă), sugarii prezintă dispnee (tahipnee), cu stare de nutriţie nesatisfăcătoare, modificările tensiunii arteriale şi pulsului sînt caracteristice; extremităţile reci. Indicele oscilometric la artera femurală reprezintă 1/2—1/3 faţă de cel al arterei humerale.

Examenul radiologic evidenţiază cardiomegalia semnificativă şi semne de congestie venoasă pulmonară.

Electrocardiograma arată o hipertrofie importantă a ventriculului drept, cu microvoltaj în precordialele stîngi (ventriculul stîng este hipoplastic).

Cateterismul cardiac furnizează date relativ importante pentru diagnostic. Gradul de saturare în oxigen în aorta toracică descendentă sau în artera femurală este mai mic decît în artera brahială dreaptă şi în aorta ascendentă. În inima dreaptă saturaţia în oxigen nu este crescută; în ventriculul drept presiunea este crescută (egală cu presiunea din aorta descendentă). Presiunea în ventriculul stîng şi aorta descendentă este obişnuit mai mare decît presiunea din ventriculul drept; există un gradient de presiune între zonele pre- şi poststenotice. Rezistenţa vasculară pulmonară este semnificativ crescută.

Cineangiocardiografia cu injectarea substanţei de contrast în ventriculul drept sau artera pulmonară, evidenţiază opacifierea aortei descendente prin canalul arterial.

Tratamentul este medical şi chirurgical. Iniţial, tratamentul vizează insuficienţa cardiacă congestivă (digitală, diuretice). Ulterior, sau dacă răspunsul nu este satisfăcător, se recomandă tratament chirurgical precoce. Din cauza vîrstei foarte mici, mortalitatea postoperatorie este mare. *Evoluţia* şi *prognosticul* sînt grave. Majoritatea sugarilor mor în primele 1—2 luni de viaţă.

Insuficienţa cardiacă

Definiţie. Insuficienţa cardiacă se defineşte, în sens larg, ca incapacitatea inimii de a asigura un debit cardiac adecvat nevoilor permanente ale organismului. Este de fapt, o stare (un sindrom) în care inima nu poate menţine o circulaţie corespunzătoare nevoilor organismului, *în ciuda unei presiuni de umplere satisfăcătoare.* La vîrstele foarte mici şi în special în primele zile de viaţă, diagnosticul (de insuficienţă cardiacă) şi stabilirea cauzei, întîmpină dificultăţi, deoarece în afară de bolile structurale de inimă (eventualitate frecventă şi precoce), insuficienţa cardiacă poate apărea prin afectarea elementului contractil al inimii, poate fi secundară unei boli necardiace, sau poate fi confundată cu boli extracardiace, care simulează tabloul clinic al insuficienţei cardiace.

Etiologia insuficienţei cardiace congestive cunoaşte cauze numeroase şi variate (tabelul 57). Unele ţin de inimă, altele sînt boli extracardiace.

Fiziopatologie: în cursul insuficienţei cardiace apar precoce congestia (staza) în circulaţia pulmonară şi în cea sistemică, şi alterări ale elementului contractil al inimii. La nou-născut şi sugarul mic, variantele fiziopatologice de insuficienţă cardiacă pot fi clasificate în:

a) *insuficienţă cardiacă prin încărcarea volumului* (şunturi largi stînga-dreapta, fistulă arterio-venoasă sistemică, insuficienţă tricuspidiană importantă, insuficienţă pulmonară, anemii, transfuzii materno-fetale, hipertiroidism);

b) *insuficienţă cardiacă prin hipertensiune pulmonară sau sistemică* (leziuni obstructive ale inimii stîngi: coarctaţia de aortă; leziuni obstructive ale inimii drepte: stenoza pulmonarei).

c) *insuficienţă cardiacă prin scăderea performanţei elementului contractil al inimii* (hipoxie, acidoză, afectări miocardice şi tulburări de ritm).

Tulburările biochimice constau din: scăderea *p*H-ului arterial, modificările pCO_2 şi pO_2, creşterea lactacidemiei. Cele mai mici valori ale *p*H-ului au fost găsite în obstrucţiile inimii stîngi. Hipercapnia este caracteristică încărcărilor volumetrice şi obstacolelor de întoarcere venoasă pulmonară, iar hipocapnia a fost demonstrată în obstrucţiile inimii stîngi. În obstrucţiile venoase pulmonare şi în transpoziţii pO_2 este foarte scăzută. Acidoza respiratorie este caracteristică încărcărilor volumetrice; acidoza mixtă-obstacolelor în întoarcerea venoasă, iar acidoza metabolică severă-obstrucţiilor inimii stîngi. Scăderea perfuziei sistemice şi hipooxigenarea sîngelui arterial se traduce prin creşterea corespunzătoare a lactacidemiei.

TABELUL 57

Cauzele insuficienţei cardiace

Boli cardiace		Boli extracardiace	
Cardiopatii congenitale structurale: — stenoza pulmonarei; — boala tricuspidei; — transpoziţia vaselor mari; — defecte septale; — coarctaţia aortei; — ventricul stîng hipoplastic — trunchi arterial comun.	*Boli ale elementului contractil al inimii (fără cardiopatie congenitală structurală):* — miocardită; — fibroelastoza endocardului; — glicogenoza pompe; — sindronul Bland-White; — aritmii cardiace.	*Boli extracardiace care produc insuficienţa cardiacă:* — boli pulmonare; — boli renale; — boli metabolice — (acidoză, hipoxie); — anemii; — septicemii.	*Boli extracardiace care simulează insuficienţa cardiacă:* — boli respiratorii; — boli renale; — hipoglicemia; — hernia diafragmatică; — etc.

Mecanismele de adaptare constau în: „aplicarea“ legii Frank-Starling (dilatarea inimii), creşterea activităţii simpaticomimetice (adrenergice) şi hipertrofia compensatoare.

Tablou clinic. La nou-născut şi sugar se constată 3 categorii de semne sau simptome: a) semne de stază (congestie) pulmonară; b) semne de stază în circulaţia sistemică; c) semne care trădează afectarea muşchiului cardiac (tabelul 58). Deosebirea între insuficienţa cardiacă stîngă şi dreaptă este mai puţin evidentă la sugar şi nou-născut.

Cele mai constante şi mai importante semne de insuficienţă cardiacă congestivă la nou-născut şi sugar sînt: tahipneea, tahicardia, hepatomegalia şi cardiomegalia. Edemele periferice şi ascita sînt rare la sugar, iar modificările electrocardiografice nu sînt patognomonice. Totuşi unda P înaltă, ogivală — în derivaţiile standard, se întîlneşte în insuficienţa cardiacă dreaptă, în timp ce în insuficienţa cardiacă stîngă, unda P este lăţită şi bifidă.

TABELUL 58

Principalele simptome clinice ale insuficienţei cardiace congestive la nou-născut şi sugar

Stază pulmonară	Stază sistemică	Performanţă ventriculară redusă
Tahipnee	Hepatomegalie	Tahicardie
Presiune venoasă pulmonară crescută	Presiune venoasă centrală crescută	Cardiomegalie
Raluri pulmonare	Edeme periferice	Ritm de galop
Dificultăţi în alimentare	Ascită	Modificări ale pulsaţiilor arterelor periferice şi ale tensiunii arteriale
		Transpiraţii profuze

Ritmul de galop apare de obicei în boli miocardice primitive (în special în miocardită) sau în fazele tardive ale insuficienţei ventriculare stîngi. Modificările pulsaţiilor arterelor periferice se referă la pulsul alternant şi/sau diminuat şi survin în formele severe de insuficienţă cardiacă.

Tratament. Principalul obiectiv al tratamentului în insuficienţa cardiacă îl reprezintă *înlăturarea cauzei.* Dacă există suspiciunea sau diagnosticul de boală structurală de inimă, trebuie asigurate copilului cele mai bune condiţii hemodinamice şi în timpul cel mai scurt, pentru efectuarea cateterismului cardiac şi angiocardiografiei, investigaţii ce sînt în măsură să identifice anomalia existentă şi posibilitatea abordării (corectării) ei chirurgicale. Pentru aceasta se impune crearea posibilităţilor de efectuare a acestor investigaţii la vîrste foarte mici. *Intervenţia chirurgicală* se va efectua cît mai precoce posibil.

Antibioticele sînt indicate indiferent de cauză. Presiunea pulmonară crescută favorizează apariţia infecţiilor pulmonare. De obicei diagnosticul etiologic al acestor infecţii este dificil. De aceea, iniţial se recurge la asocierea antibioticelor: penicilină 100 000 u/kg corp/zi, cu kanamicină 10—15 mg/kg corp/zi, iar ulterior se procedează la schimbarea terapiei dacă a fost identificat agentul etiologic.

Corticoterapia are indicaţii în miocardita primitivă. Se începe obişnuit cu hemisuccinat de hidrocortizon 10 mg/kg corp/zi, sau 100 mg/zi, timp de 1—2 zile indiferent de greutatea sugarului, după care se trece la delta cortizon 2 mg/kg corp/zi, scăzîndu-se treptat la 1,5; 1 şi apoi 0,5 mg/kg corp/zi, doză cu care se continuă tratamentul pînă la dispariţia modificărilor electrocardiografice. Tulburările de ritm beneficiază de un tratament propriu (cu digitală, chinidină sau procainamidă).

Tratamentul patogenic are ca obiectiv ameliorarea performanţelor inimii şi creşterea corespunzătoare a aportului de sînge (respectiv de oxigen), destinat ţesuturilor. Ameliorarea performanţelor inimii se poate obține prin: tonicardiace, oxigenoterapie, venesecție medicală, coronarodilatatoare, sînge sau masă eritrocitară, apă, electroliți, alcaline și resuscitare cardiacă.

Tratamentul digitalic (tabelul 59) este cel mai important. Digitala se administrează obligatoriu oricărui sugar cu insuficiență cardiacă, indiferent de cauză. Se folosește preferențial Digoxina în doză de 0,04—0,06 mg/kg corp la sugar și 0,03 mg/kg, corp la copilul mai mare de 2 ani, ca doză de atac. Cu această doză se face digitalizarea rapidă, pe cale i.v. sau i.m. Doza start reprezintă în urgență 1/2—1/3 din doza totală și este urmată de două doze la 8 și 16 ore, echivalente cu 1/4, respectiv 1/6 din doza de atac. Doza de atac se poate administra în 24, 36 sau 48 de ore. Doza zilnică de întreținere este 1/4 din doza de atac.

— *Oxigenoterapia* este eficientă chiar dacă sîngele este pe deplin saturat, deoarece oxigenul excedentar dizolvat fizic în plasmă ameliorează nevoile periferice și crește performanțele miocardului. Concentrația oxigenului în atmosfera respirată de bolnav nu trebuie să depășească 40% (la prematuri există pericolul de fibroplazie retrolenticulară).

— *Venesecția medicală* (nesîngerîndă) are ca obiectiv scoaterea din circulația de întoarcere a unei cantități oarecare de sînge, ameliorînd astfel sarcina inimii. Se practică prin aplicarea strînsă a 3 garouri la rădăcina a 3 membre (coapse și brațe). Din 10 în 10 minute se schimbă un garou astfel că, prin rotație, un membru din cele 4 este eliberat de compresiune, rămînînd fără garou 10 din 40 de minute. Prin comprimare trebuie să fie obstruată complet circulația venoasă, iar circulația arterială să rămînă neafectată. În cazuri grave se face venesecție chirurgicală (venotomie).

— *Coronarodilatația* se poate realiza prin perfuzie cu adrenalină 0,5—1,5µg/kg corp/minut, sub continuă supraveghere cu cardiomonitorul.

— *Postura* adecvată poate favoriza o bună activitate a inimii. Copilul trebuie plasat în poziție înclinată, oblică, la 10—30°, realizîndu-se o mai bună distribuire a sîngelui venos în membrele inferioare și îmbunătățirea respirației prin poziția optimă a diafragmului. Sugarul este men-

TABELUL 59

Tonicardiacele și dozele utilizate

Preparat	Vîrstă	Doza de atac/kg corp/24, 36 sau 48 de ore	Doza de întreținere/kg corp/zi
Digitoxină	Prematur și nou-născut	0.02 mg. oral	1/5—1/10 din doza de atac
	Sugar	0.03—0.04 mg. oral	
Digoxină	Prematur și nou-născut	0.03—0.05 mg. i.m. i.v.. oral	1/4—1/6 din doza de atac
	Sugar	0.04—0.06 mg. i.v.. i.m. 0.06—0.08 mg. oral	
Lanatozid C	Prematur și nou-născut	0.02 mg. i.v.. i.m. oral	1/3—1/4 din doza de atac
	Sugar	0.04 mg. i.v.. i.m. 0.04—0.06 mg. oral	
Strofantină G	Sugar (în edem pulmonar acut)	0.01 mg. i.v.	—

ţinut în această poziţie cu o bandă trecută pe sub axilă şi fixată la saltea.

— *Transfuzia de sînge* (sau masă eritrocitară) creşte capacitatea sîngelui de a transporta oxigenul, ameliorînd atît activitatea inimii cît şi satisfacerea nevoilor periferiei. Are indicaţie în toate cazurile în care hematocritul scade sub 30% şi hemoglobina sub 8 g%. Se preferă masa eritrocitară (pentru a se evita hipervolemia), 5 ml/kgcorp, urmărind respiraţia şi dimensiunile ficatului.

— *Apa, electroliţii şi soluţiile alcaline.* Aportul va fi mai redus decît la nou-născutul şi sugarul normal. Pierderile fiziologice de apă şi electroliţi necesită înlocuirea lor. Restricţiile nu sînt atît de severe ca la copilul mare şi adult. În forma de gravitate medie, în care este posibil aportul oral, necesarul de apă şi electroliţi se asigură prin cei 100—120 ml/kgcorp/zi din alimentaţie. În formele severe aportul oral este contraindicat în prima zi de tratament, fiind necesară perfuzia endovenoasă, 40—60 ml/kgcorp/zi. *Sodiul* nu se administrează în prima zi de perfuzie, iar în zilele următoare se asigură nevoia fiziologică de 1—2 mEq/kgcorp/zi. *Potasiul* este strict necesar şi se administrează în cantitate de 2—5 mEq/kgcorp/zi. În oligoanurie se temporizează administrarea endovenoasă a potasiului. Necesarul de *calciu* se asigură din soluţia de calciu gluconic 10%, în cantitate de 2 ml/kgcorp/zi (echivalînd cu 1 mEq/kgcorp/zi). *Bicarbonatul de sodiu* se administrează după formula: cantitatea normală de bicarbonat de sodiu (23 mEq/l), din care scade cantitatea dozată la bolnav, totul înmulţit cu 0,6 şi cu greutatea copilului (kg) — rezultînd cantitatea de bicarbonat de sodiu (mEq) necesară pentru corectarea acidozei metabolice existente. Efectele clinice favorabile se obţin uneori înainte de perfuzarea cantităţii totale, astfel calculate. În general, cantitatea totală de bicarbonat de sodiu necesară poate fi apreciată la 2—4 mEq/kgcorp/zi. Folosirea *THAM*-ului (deşi controversată încă), este judicioasă la sugarul cu insuficienţă cardiacă, cel puţin din două motive: corectează mai rapid acidoza respiratorie (mai frecventă la sugar) şi nu conţine sodiu. Doza utilizată de THAM este de 2—4 ml/kgcorp la nou-născut şi 6—8 ml/kgcorp la sugar.

— *Reducerea consumului de oxigen* la periferie se realizează prin sedare (morfină 1 mg/10 kg greutate corporală, subcutanat), asigurarea unei ambianţe termice şi de umiditate optimă (incubator termoreglabil, umiditate 40—50%), alimentaţie prin gavaj sau parenterală.

— *Alimentaţia cardiacului* de vîrstă mică trebuie să constituie o preocupare. Dacă forma de boală permite aportul oral, se va prescrie o raţie de lapte de 100—120 ml/kgcorp/zi, în 7—10 mese (la 3 sau 2 ore interval). Dacă în cursul alimentării survine sau se accentuează dispneea, se recurge la gavaj (deşi metoda nu împiedică vărsăturile şi agitaţia). În formele severe se suprimă complet alimentaţia orală (cel puţin în prima zi de tratament) şi se instituie perfuzie endovenoasă, realizîndu-se o alimentaţie parenterală. În acest mod se asigură nevoile minime de apă, glucide (sub formă de glucoză), proteine (sub formă de hidrolizate) şi electroliţi.

Combaterea retenţiei hidro-saline se realizează prin regim hipoclorurat şi diuretice.

— *Regimul hipoclorurat* are efecte favorabile. Se folosesc preparate de lapte cu conţinut redus de sare. În cazurile extrem de grave la care se practică perfuzia endovenoasă, se suprimă complet aportul de sodiu în prima zi de tratament, după care se asigură numai aportul strict fiziologic de 1 mEq/kgcorp/zi.

— *Diureticele* sînt (după digitală) cele mai folosite medicamente în insuficienţa cardiacă congestivă. În funcţie de rapiditatea obţinerii efectului se folosesc 3 tipuri de preparate: diuretice cu acţiune rapidă (Furosemid, acid etacrinic); diuretice cu acţiune relativ rapidă (diuretice mercuriale) şi diuretice cu acţiune mai îndelungată. Ca diuretice cu acţiune rapidă se folosesc: Furosemid 1mg/kg corp/doză i.v. sau i.m.; Acidul etacrinic (Edecrin) în doză de 0,4—1 mg/kgcorp, diluat în soluţie de glucoză 5%, realizînd o concentraţie de 2 mg/ml. Se administrează i.v., lent, o singură dată. Ambele medicamente induc diureză rapidă şi foarte abundentă, producînd depleţie de potasiu. În cazuri foarte severe (edem pulmonar acut), doza de Furosemid poate fi crescută la 4—5 mg/kg.corp/zi.

— *Supravegherea bolnavului* trebuie făcută cu deosebită atenţie. Trebuie urmărite şi notate în grafice febra, curba ponderală, cantitatea de lichide ingerate, diureza, ritmul respirator, ritmul cardiac, dimensiunile ficatului, ralurile pulmonare, apariţia eventuală a ritmului de galop şi a crizelor de dispnee.

La cazurile foarte grave supravegherea trebuie făcută în incubatoare, cu ajutorul monitoarelor cardio-pulmonare, care înregistrează în permanenţă parametrii fiziologici vizaţi.

INSUFICIENŢA CIRCULATORIE PERIFERICĂ ACUTĂ

(ŞOCUL; COLAPSUL VASCULAR)

Definiţie: sindrom caracterizat prin hipotensiune arterială şi stare de prostraţie, rezultînd din deprimarea funcţiilor celulare vitale, consecinţa perfuziei tisulare inadecvate. Este de fapt, un dezechilibru brusc, între capacitatea patului vascular (conţinător) şi volumul sîngelui circulant (conţinut), care duce la prăbuşirea circulaţiei periferice, scăderea absolută sau relativă a masei sanguine circulante, perfuzie tisulară inadecvată a întregului organism, hipoxie şi tulburări acute ale conştienţei. Cele mai importante modificări hemodinamice sînt: hipotensiunea arterială, scăderea bruscă a întoarcerii sîngelui la inimă şi în consecinţă scăderea debitului cardiac.

Etiologie. Şocul apare în circumstanţe variate: deshidratări acute (toxicoza anhidremică): hemoragii (melena nou-născutului, traumatisme, diateze hemoragice etc.); infecţii acute (pneumopatii acute bacteriene sau virotice, septicemii, enterocolite infecţioase etc.); insuficienţă suprarenală acută; intoxicaţii; arsuri; stări postoperatorii; afecţiuni neurologice, coma diabetică, stări alergice (şoc anafilactic).

Incidenţa este relativ mare, frecvenţa şocului fiind favorizată de: bolile infecţioase cu tropism vascular: labilitatea hidro-electrolitică a sugarului şi copilului mic; labilitatea homeostaziei circulaţiei periferice; frecvenţa crescută a pulsului; dominanta simpaticotonă ergotropă, cu tendinţă fiziologică la „centralizarea" circulaţiei şi irigarea preferenţială a organelor vitale; incompleta maturizare a sistemului nervos şi a funcţiei sale reglatoare.

Terminologie. S-au folosit diverse terminologii: şoc, colaps, care exprimă fie concepţii diferite, fie faze de evoluţie diferite ale insuficienţei circulatorii periferice. Unii consideră colapsul faza hemodinamică a insuficienţei circulatorii periferice acute, iar şocul faza metabolică (adesea ireversibilă), iar alţii folosesc invers această terminologie.

Clasificarea tipurilor de şoc. Există numeroase clasificări ale tipurilor de şoc, dar cele mai moderne se bazează pe circumstanţele etiologice variate şi pe mecanismele patogenice de producere. O clasificare mai veche vorbeşte de:

1) *Colaps de relaxare* — dezechilibrul ţine de creşterea patului vascular, prin excitaţie vagală.

2) *Colaps de centralizare* (colaps tonic) — dezechilibrul ţine de reducerea masei circulante absolute sau relative, consecinţa unor pierderi reale prin deshidratări sau hemoragii, sau prin sechestrarea sîngelui în sectoare necirculate sau tulburări de permeabilitate, realizînd o circulaţie preferenţială pentru organele vitale.

3) *Colaps paralitic* — prin paralizia vasomotorilor, primitiv (boli infecţioase) sau secundar (fază terminală altor forme de colaps).

O altă clasificare, mai practică, împarte tipurile de şoc în:

1) *Şoc hipovolemic:* prin pierdere de sînge (hemoragii); prin pierdere de plasmă (plasmoragii); prin deshidratare.

2) *Şoc cardiogen:* tamponarea inimii (pericardite); miocardite virale sau toxice (bacteriene); fibroelastoza endocardică; anomalii de frecvenţă şi ritm (bradicardia sinuzală accentuată; bloc A/V congenital sau dobîndit — infecţii, traumatisme, intoxicaţii —; aritmie ventriculară, secundară hipoxiei, acidozei sau miocarditei); tulburări biochimice (hipoxie, acidoză, hiperkaliemie).

3) *Şoc endotoxinic, septic, sau bacteriemic* (în infecţii cu germeni gram negativi).

4) *Şoc anafilactic* — prin hipersensibilizare sau alergie; produc detresă circulatorie şi respiratorie, cu urticarie, edem angioneurotic etc.

5) *Şoc neurogen* — după traumatisme, anestezice, barbiturice.

6) *Şoc de cauze diverse:* embolie pulmonară; boli metabolice (acidoză diabetică, insuficienţă suprarenală); boli respiratorii hipoxice.

Patogenia şocului este oarecum diferită, în funcţie de etiologia şocului, dar în final se realizează aceeaşi perfuzie tisulară inadecvată cu consecinţe metabolice şi hemodinamice grave pentru organism.

În şocul hipovolemic (forma cea mai frecventă la sugar) există două faze. Veriga patogenică principală o constituie reducerea volumului circulant prin pierderi de apă şi electroliţi, plasmă sau sînge. Consecinţa: hipotensiune arterială, umplerea insuficientă a capilarelor, reducerea perfuziei tisulare, scăderea PVC, *vasoconstricţie periferică* indusă de secreţia postagresivă de catecholamine. Vasoconstricţia afectează întreaga unitate capilară (arteriola, venula, sfincterele pre- şi postcapilare). Efectele vasoconstricţiei sînt următoarele:

— redresarea tensiunii arteriale (şoc compensat), deşi ţesuturile sînt hipoperfuzate;

— creşterea volemiei prin trecerea apei din ţesuturi în „unitatea" capilară (presiunea hidrostatică în capilare este mai mică decît presiunea oncotică);

— producerea ischemiei capilare, prin şuntarea căii metabolice celulare;

— producerea hipoxiei tisulare ischemice, instalarea metabolismului anaerob cu supraproducţie de acid lactic;

— accentuarea oliguriei, cu producerea de substanţe renale vasopresoare; scăderea capacităţii antitoxice a SRE favorizează absorbţia intestinală a endotoxinelor, care accentuează vasoconstricţia.

În faza a II-a, hiperlactacidemia relaxează sfincterul precapilar, menţinînd spasmul sfincterului postcapilar, astfel că sîngele stagnează în patul capilar. Creşterea presiunii hidrostatice antrenează producerea transsudatului interstiţial; creşte vîscozitatea sîngelui — stază venoasă — hipoxie de stază. Prin creşterea permeabilităţii capilare plasma părăseşte vasul accentuînd hipovolemia. Creşterea vîscozităţii sîngelui şi încetinirea circulaţiei antrenează agregarea elementelor figurate, cu eliberarea de factori tromboplastici, iar prin distrugeri celulare sînt eliberate şi proenzime proteolitice care intervin în mecanismul de producere al sindromului de coagulare diseminată intravasculară (v. sindromul CDI).

Şocul endotoxic se recunoaşte clinic prin aspectul toxic al bolnavului, adesea cu purpură, hemoragii, hepatosplenomegalie şi icter. Apare în septicemii grave. Endotoxinele bacteriene produc *iniţial vasodilataţie* prin acţiunea unor peptide tisulare (kinine), realizînd aspectul de *şoc vasodilatator* (şoc cald). Într-un stadiu mai avansat endotoxinele acţionează simpaticomimetic şi produc vasoconstricţie periferică cu reducerea perfuziei tisulare.

Şocul cardiogen (rar la sugar) apare mai ales în fibroelastoză şi miocardită, prin scăderea debitului cardiac, secreţie de catecholamine şi vasoconstricţie periferică. Poate să survină în aritmii, anomalii metabolice şi pericardite.

Şocul neurogen apare în traumatisme (mai ales traumă obstetricală) şi supradozări medicamentoase. Patogenic este întrerupt controlul nervos asupra tonusului vascular, iar clinic se observă modificarea reflexelor și tonusului muscular, tahicardie, tahipnee și hipotensiune arterială.

Celelalte tipuri de șoc sînt: șocul anafilactic, șocul metabolic adrenocortical, șocul diabetic, șocul hipoxic (din bolile respiratorii).

Consecințe biologice și metabolice. Principalele dereglări sînt: impiedicarea glicolizei și sintezei ATP (singura sursă de energie); blocarea pompei de sare și potasiu, scăderea presiunii parțiale a CO_2 prin hiperventilație; blocarea sistemelor oxidative și a ciclului Krebs, antrenînd moartea celulelor și țesuturilor, coagularea diseminată intravasculară (v sindromul CDI).

Tabloul clinic: puls rapid, slab, imperceptibil la arterele mari, hipotensiune arterială (sub 50 mmHg), vene colabate, tahipnee; tegumente umede, reci, palide sau cianozate, marmorate (în special la extremități); oligurie, abdomen hipoton, meteorizat. Apar, de asemenea: sete, agitație, stare confuzională; tulburări de conștiență (țipăt stins, obnubilare, comă); acidoză metabolică (clinic: tahipnee iar biologic: *p*H scăzut, BE scăzut, hiperlactacidemie). Nou-născutul șocat apare letargic, palid, uneori cenușiu, cu hipotermie și extremități reci.

Investigații clinice și paraclinice. Uzual se practică: urmărirea frecvenței pulsului și bătăilor cardiace, măsurarea tensiunii arteriale, măsurarea presiunii venoase centrale, urmărirea decalajului între temperatura cutanată și cea rectală (scade temperatura cutanată); colectarea și măsurarea urinii; determinarea hematocritului, numărului de trombocite; teste de coagulare, ionograme, *p*H și alte teste ale echilibrului hidroelectrolitic și acidobazic; grupul sanguin; hemocultura (în șocul endotoxic).

Anatomopatologic, se descriu: stază, hiperemie, edem, sufuziuni sanguine în circulația splanhnică; tulburări circulatorii renale, uneori cu insuficiență renală și necroza corticalei; suferință miocardică și tulburări de coagulare prin coagulopatie de consum, sindrom hemoragic.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- *sincopa cardiacă* — pierderea cunoștinței, abolirea funcțiilor vitale;
- *stări comatoase* — conștiența și funcțiile de relație abolite, în timp ce funcțiile vegetative sînt păstrate;
- *bloc A/V gr. III* — la nou-născut se confundă cu colapsul de relaxare;
- *stări toxice* de etiologie variată, fără colaps.

Evoluție. Șocul compensat evoluează cu semne de simpaticotonie, frecvență mare a bătăilor inimii și respirației, tegumente palide, reci și umede; diferență mare între temperatura centrală și cea periferică. *Șocul decompensat* evoluează cu tulburări metabolice și senzoriale importante: acidoză metabolică severă, alterarea stării de conștiență, anurie.

Tratament. Obiectivul principal al tratamentului este refacerea echilibrului între volumul circulant și capacitatea patului vascular. Acest deziderat presupune două proceduri terapeutice: umplerea patului vascular; reducerea capacității sale. Deoarece vasoconstrictoarele nu sînt constant eficiente, principalul gest terapeutic îl reprezintă *umplerea patului vascular*. Practic se procedează astfel:

- așezarea bolnavului în decubit dorsal, cu capul ușor coborît pentru a favoriza întoarcerea venoasă și irigarea cerebrală;
- încălzirea extremităților (incubator, termofoare, sticle calde);
- sedare prudentă în caz de agitație (2—4 cg i.m., fenobarbital; sau diazepam 0,5 mg/kg.corp i.m.); prudență: diazepamul este hipotensor ;
- dezobstrucția căilor respiratorii;
- oxigenoterapie corectă;
- monitorizarea funcțiilor vitale (circulatorie și respiratorie);
- se cateterizează una sau două vene periferice;

a) *administrarea lichidelor* pentru umplerea patului vascular — se administrează inițial 15 ml/kg.corp (sînge, plasmă sau înlocuitori de plasmă [1], controlînd tensiunea arterială (50 mmHg) şi presiunea venoasă centrală (trebuie menţinută la 10—14 mmHg); se mai poate introduce soluţie izotonă de $NaHCO_3$ 14‰. Apoi se instituie perfuzie endovenoasă continuă pentru refacerea pierderilor, acoperirea nevoilor şi corectarea tulburărilor hidroelectrolitice şi acidobazice. Corectarea acidozei se face cu $NaHCO_3$ soluţie 8,4% 3—5 ml/kg.corp/zi. În ceea ce priveşte alegerea între sînge, plasmă sau înlocuitoare de plasmă [2] („plasma expander") se vor avea în vedere următoarele date: folosirea sîngelui este indicată cînd hematocritul scade sub 30%; plasma este superioară înlocuitorilor, dar generează riscul producerii hepatitei epidemice. Înlocuitoarele de plasmă au avantajul toleranţei bune şi al sterilităţii. Nu sînt antigenice şi nici piretogene, nu necesită testări prealabile, putînd fi administrate imediat, evită incidentele transfuziei de sînge (incompatibilitate, inoculare virală sau bacteriană), permit o reexpansionare rapidă a volemiei (eficienţa refacerii volumului este mai mare decît pentru sînge), ameliorînd fluxul sanguin în arteriole şi capilare. În multe cazuri induc o diureză precoce. Avînd moleculă mare, rămîn un timp suficient în vase şi cresc volumul circulator. Au însă şi unele dezavantaje: pot produce tulburări de coagulare şi hemodiluţie; scad temporar diureza, unele au efecte de sensibilizare şi cancerigene (observate experimental), nu transportă oxigenul, nu se metabolizează, depunîndu-se în SRE, măresc fragilitatea capilară şi rezolvă numai temporar problema refacerii masei circulante.

Există patru clase de înlocuitori de plasmă: 1) amidonice; 2) coloide sintetice; 3) dextranice; 4) gelatine. Sînt mai frecvent folosite dextranicele: Dextran 70 (Macrodex) şi Dextran 40 (Rheomacrodex) 10—20 ml/kgcorp sau 1—2g/kg. corp;ele au o greutate moleculară de 70 000 respectiv 40 000 [3]. Derivatele de gelatină (Marisang, Plasmacel, Haemacel, Gelofusine) au o greutate moleculară de 30 000 şi se folosesc cu aceeaşi eficienţă ca şi derivatele dextranice.

b) *modificarea capacităţii vaselor* este al 2-lea obiectiv al planului terapeutic. Se pot obţine rezultate bune cu medicamente care *reduc răspunsul vegetativ simpatic*. Sînt utilizate:

— Isoproterenolul (Isuprel), folosit după umplerea patului vascular în doză de 0,1—0,2 ml la 100 ml soluţie izotonică în perfuzie endovenoasă.

  — Effortilul — 0,1—0,2 ml/oră, în perfuzie, sub controlul tensiunii arteriale şi a pulsului. Efecte favorabile: ridică fiziologic tensiunea arterială, ameliorează irigaţia inimii şi organelor vitale, fără să crească notabil rezistenţa vasculară periferică, efect *inotrop* pozitiv.

— Noradrenalina — se poate administra în asociaţie cu un alfablocant (cortizon, fenoxibenzamină, clorpromazină), care îi suprimă efectele vasoconstrictoare, făcînd-o beta-stimulatoare a miocardului. Doza: 2 μg substanţă bază/minut în perfuzie endovenoasă (1 fiolă 2‰ + 250 ml soluţie izotonă —0,5 ml/minut) sub controlul tensiunii arteriale şi a presiunii venoase centrale.

— Metaraminolul (Aramina) şi Angiotensina sînt mai puţin utilizate.

---

[1] Dextran 70 sau 40; Marisang.

[2] Sînt înlocuitori de volum, neavînd compoziţia plasmei. Trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: să înlocuiască în mod adecvat volumul; să dezvolte o capacitate tampon asemănătoare plasmei; să nu aibă compoziţie ionică şi presiune oncotică omoloagă plasmei; să nu interfereze mecanismele compensatorii ale hipovolemiei; să nu împiedice transportul eritrocitar de oxigen, procesele de coagulare şi mecanismul coagulării; să nu afecteze funcţia renală şi să fie eliminate (excretate sau metabolizate), după 48 de ore.

[3] Dextran 40. Efectul volemic este mai rapid, dar de scurtă durată. Are efect anti-*sludging* (combate agregarea eritrocitelor şi trombocitelor).
Nu influenţează mecanismul coagulării.

Indicaţia majoră a vasoconstrictoarelor o reprezintă *colapsul paralitic* şi *colapsul cardiogen* cu debit cardiac redus.

Alte medicamente:

- Cortizonul — efect alfa-blocant şi vasodilatator. Doze mari: 50—100 mg/doză hemisuccinat de hidrocortizon; sau metilprednisolon (Urbason) 10—20 mg/doză (se poate repeta la 30 minute). Are efecte bune în colapsul: endotoxinic, insuficienţa suprarenală acută şi şocul anafilactic.
- Heparina — este utilă în colapsul endotoxic, în doză de 100 u = 1 mg/kg.corp/doză — de 4—6 ori/zi. Previne sau tratează coagularea diseminată intravasculară.
- Antibioticele — sînt indicate în special în şocul endotoxic, vizînd germenii gram negativi. Asocieri: Ampicilină + Gentamicină (Garamicină); Gentamicină (Garamicină) + Pyopen etc.
- Trasilolul (antienzimă) — inhibă kininele; efecte în şocul endotoxic.
- Vasodilatatoarele (fenoxibenzamina)— indicate în şocul endotoxic.
- Acidul epsilon-amino-caproic — este folosit rar, în fibrinoliza secundară.
- Clorpromazină — alfa-blocant, dar cu efecte depresoare cerebrale şi toxic hepatic.
- Sînge — în toate formele de colaps cu hematocrit sub 30%.

Scheme de tratament în diferite tipuri de şoc (tratament specific).

1) *În şocul hipovolemic.*

a) Hemoragie = transfuzia unei cantităţi de sînge izogrup sau grup 0(I), Rh negativ-apreciată în funcţie de cantitatea pierdută, răspunsul bolnavului şi riscurile asupra creşterii presiunii venoase centrale. Este necesară şi corectarea acidozei metabolice.

b) Pierderea de plasmă (plasmoragie)= administrarea de plasmă 20 ml/kg.corp în 30 minute sau un „plasma-expander“ (Dextran, Gelofusine etc.).

c) Deshidratare acută = soluţii electrolitice, după tipul de deshidratare şi ionogramă (soluţii molare de clorură de sodiu 5,8% şi clorură de potasiu 7,5%, redizolvate în soluţie de glucoză 5—10%); bicarbonat de sodiu din soluţie 8,4%— 2—4 mEq/kg.corp, rediluat 1:2 sau 1:3. Ritmul de perfuzie va fi de 25—35 ml/kg.corp/oră, pînă la normalizarea ionogramei (electrolitemiei) şi reapariţia turgorului, iar ulterior pentru asigurarea necesităţilor.

d) Arsuri şi infecţii = se administrează plasmă sau albumină umană, 15—20 ml/kg.corp. În arsurile şi infecţiile grave, hipoproteinemia poate fi considerabilă.

2) *În şocul cardiogenic:* se fac transfuzii de sînge sau substituenţi, pentru redresarea temporară a presiunii sanguine. În caz de pericardite se preconizează evacuarea revărsatului pericardic, iar miocarditele se tratează etiopatogenic. În bradicardia sinuzală severă se administrează atropină în [doză de 0,01 mg/kg corp; în blocul atrio-ventricular se dă hemisuccinat de metilprednisolon, 1 mg/kg.corp/zi (i.v. sau i.m.), divizat în patru prize şi isoproterenol 3—5 μ g/minut, în perfuzie lentă, doza fiind ajustată după răspunsul bolnavului (dacă tulburarea persistă). De asemenea, procainamidă 50 mg/kg/zi, în perfuzie lentă. În tipurile cu tulburări metabolice trebuie combătute şi corectate, acidoza, hipoxia şi hiperkaliemia, administrînd alcaline, oxigen, glucoză hipertonă, eventual dializă.

3) *În şocul endotoxinic* — sînt utile: antibioticele (în special, cele cu acţiune pe germenii gram-negativi); administrarea de soluţii coloidale sau cristaloide pentru a menţine presiunea venoasă centrală la 10—14 mmHg. În caz de infecţii cu bacterii gram-negative sînt necesare hemisuccinatul de metilprednisolon (Urbason) 2—4 mg/kg.corp i.v. sau hemisuccinat de hidrocortizon 10—40 mg/kg.corp/zi, i.v., isoproterenol (Isuprel) 1 mg în 500 ml soluţie salină i.v. cu picătura, în scopul realizării unei perfuzii periferice adecvate, chiar dacă presiunea sistolică este cu numai 20 mmHg sub presiunea normală. Folosirea heparinei este raţională cînd infecţia se complică cu sindromul de coagulare diseminată intra-

vasculară (în doză de 1—1,5 mg/kg.corp/doză i.v., la fiecare 4 ore).

4) *În șocul anafilactic* = adrenalină 1 : 1 000 soluție apoasă, 0,03 ml/kg.corp i.m., se continuă cu 0,02 ml/kg.corp i.v. și se poate repeta după 20 de minute dacă răspunsul nu este satisfăcător; antihistaminice, de exemplu difenhidramina (Benadryl) 5 mg/kg.corp/zi în 4 prize i.v., la nevoie la 5—10 minute interval; hemisuccinat de metilprednisolon (Urbason) 2 mg/kg.corp/zi, i.v., divizat în 4—6 prize; aminofilină 10—12 mg/kg.corp/zi, i.v., cu picătura, divizată în 4 prize, pentru tratamentul detresei respiratorii; aspirarea secrețiilor bronșice (uneori edemul laringian necesită intubație, urmată de traheostomie). Pentru combaterea hipovolemiei se recomandă soluții izotonice saline 25 ml/kg.corp/oră, pînă cînd monitorul indică normalizarea presiunii venoase centrale.

5) *În șocul neurogen* — trebuie corectată hipovolemia, tulburările miocardice și neurologice. Se folosesc soluții saline izotone, 25 ml/kg.corp/oră în perfuzie, pînă la normalizarea circulației periferice și a aspectului pielii; vasopresoare: isoproterenol (Isuprel) 1 mg la 500 ml soluție salină, i.v., picătură cu picătură; fenilefrină (Neo-Synephrine) 0,1 mg/kg.corp i.m. o singură doză.

6) *În șocul de alte cauze :*

— *embolia pulmonară* = oxigen, analgezice, isoproterenol, dacă apare hipotensiune (medicament de elecție și pentru efectele bronhodilatatoare); digitalizarea rapidă cu digoxină 0,05 mg/kg.corp, i.v. sau i.m. și doză de întreținere cu 1/5 din doza de atac, dacă se dezvoltă insuficiența cardiacă dreaptă;

— *boala respiratorie* = tratamentul bolii primare; *șocul metabolic* = corectarea hipocorticismului sau acidozei diabetice etc.

Capitolul X

BOLI ALE APARATULUI DIGESTIV

BOLI DIAREICE ACUTE

Definiție. Diareea este o malabsorbție a apei, electroliților și alimentelor, ducînd la evacuarea accelerată a conținutului intestinal și soldîndu-se cu pierderi. Dacă pierderile însumează într-un interval scurt (24—36 de ore) o pierdere mai mică decît 5% din greutatea corporală inițială, se consideră că boala este ușoară, între 5—10% i se atribuie o gravitate medie, iar dacă pierderea este mai mare de 10%, se consideră că este vorba de o *toxicoză de exsicație* (anhidremică), de cauză diareică.

Definiția întîmpină totuși dificultăți pentru că există mari variații în funcția colonului, depinzînd de factori constituționali, alimentație, deprinderi etc.; unii sugari pot emite scaune solide la 2—3 zile, în timp ce alții emit zilnic 4—5 scaune moi, dar reduse cantitativ. Nici unii, nici ceilalți nu au nici constipație nici diaree, atît timp cît aceste manifestări nu se însoțesc de alte semne sau simptome. Mărirea bruscă sau progresivă a numărului de scaune, reducerea consistenței (prin creșterea conținutului apos), aspectul muco-grunjos sau apos, culoarea verde sau alte aspecte definesc însă diareea. Boala este precedată de anorexie și, eventual, de vărsături și se poate însoți de febră și, uneori, de modificarea stării generale.

Principalele *consecințe fiziopatologice* ale diareei sînt deshidratarea și tulburările acido-bazice în formele *acute* și malnutriția în formele *cronice*. Intensitatea acestora depinde de durata bolii, vîrsta bolnavului, starea de nutriție anterioară debutului, prezența sau absența unor tulburări asociate.

Etiologie. Factorii etiologici (tabelul 60 și 61) *determinanți* comuni sînt infecțiile enterale (aflate pe primul plan), sau parenterale, greșelile dietetice, administrarea antibioticelor, alergia, malnutriția. În diareele intractabile sau cronice un rol covîrșitor are sindromul de malabsorbție

TABELUL 60

Etiologia bolilor diareice acute la sugar

I. *Cauze determinante*
  1. *Infecțiile*
     a) *Enterale; microbiene* (Shigella, Salmonella, E. coli, stafilococ, piocianic, Klebsiella etc.); *virotice* (echovirus, enterovirus)
     parazitare (Entamoeba histolytica, Giardia etc.)
     b) *Parenterale:* rinofaringită, otită medie și otomastoidită, infecții urinare, piodermite, boli infecto-contagioase etc.
  2. *Antibiotice:* ampicilina, lincomicina, tetraciclinele etc.
  3. *Greșelile în alimentație* (de dietă, dietetice)
     a) *Cantitative:* supra- și subalimentația
     b) *Calitative:* diluții necorespunzătoare de lapte, excese unilaterale, alimente necorespunzătoare
  4. *Alergia*
  5. *Malnutriția*

TABELUL 60 (continuare)

II *Cauze favorizante*

a) *De îngrijire deficitară* (igienă şi/sau de mediu: igiena individuală şi a mediului. frigul, factorii meteorologici);

b) *Constituţionale:* vîrstă mică (nou-născut, sugar 1—3 luni), greutatea mică .la naştere. diatezele.

TABELUL 61

Tabloul clinic al bolii diareice acute, util pentru diagnosticul diferenţial
(după I. D. Nelson şi H. C. Haltalin)

	Shigella	E. coli (enteropatogen)	Salmonella (cu excepţia febrei tifoide)	Boală nebacteriană
Vîrstă	6 luni—5 ani (rar neonatal)	Sub 2 ani	Orice vîrstă	Orice vîrstă
Diaree în familie	Obişnuită (50%)	Nu	Variabilă	Variabilă
Debut	Brusc	Insidios	Variabil	Variabil
Vărsături, simptom principal	Absente	Neobişnuite	Obişnuite	Obişnuite
Febră	Obişnuită	Absentă	Variabilă	Neobişnuită
Simptome respiratorii	Obişnuite (bronşită)	Absente	Neobişnuite, (cu excepţia formelor septicemice)	Obişnuite (căi respiratorii superioare)
Convulsii	Obişnuite	Rare	Rare	Rare
Sfincter anal	Tonus lax (rar, prolaps rectal)	Normal	Normal	Normal
Scaune				
— consistenţă	Apoase	Nelegate, murdare	Nelegate, murdare	Nelegate
— miros	Relativ puţin mirositoare	Urît mirositoare	Urît mirositoare (putrid)	Neplăcut
— sînge	Obişnuit	Rar	Rar	Rar
— culoare	Galben-verzuie (aproape incolore în cazurile severe)	Verde	Verde	Verde
— mucus	Prezent	Variabil	Variabil	Absent
Interval de la debut la examenul medical	Precoce	Mai multe zile	Mai multe zile	Precoce
Evoluţia iniţială, fără tratament	Uşoară sau nici o ameliorare	Persistentă sau cu recădere	Persistentă	Ameliorare zilnică

cronică în variatele sale forme. Rol *favorizant* au factorii de îngrijire şi constituţionali (tabelul 60). Cu toate progresele înregistrate există încă numeroase cazuri *neetichetate etiologic*.

Patogenia, deşi apare complexă, se reduce, în ultimă instanţă, la tulburarea *prelucrării* („digerării“) alimentelor ajunse în tubul digestiv, însoţită, precedată sau urmată de modificări ale pH-ului intestinal, ale compoziţiei chimului, ale secreţiei şi resorbţiei intestinale, precum şi de accentuarea constantă a *peristaltismului*. Hiperperistaltismul antrenează eliminarea unui număr sporit de scaune (modificate şi ca aspect) şi pierderi mai mult sau mai puţin importante de apă şi electroliţi. Consecinţa accelerării peristaltismului este ajungerea în segmentele inferioare ale tubului digestiv a unor substanţe nutritive (glucide, proteine, lipide) nedigerate. Acestea formează un mediu optim de cultură pentru flora intestinală saprofită sau pentru flora „de import“ (infecţie) care, acţionînd asupra substratului nutritiv, determină importante procese de *putrefacţie* sau/şi de *fermentaţie*. În mecanismul patogenic al diareei mai intervin: sistarea proceselor normale ale *transportului celular*; reducerea suprafeţei de *absorbţie*; prezenţa unui mare număr de *molecule osmotic-active*, inabsorbabile; tulburări ale permeabilităţii gastro-intestinale cu *secreţie crescută de apă* şi *electroliţi*.

Diareea acută neetichetată etiologic

Cu toate progresele făcute în investigaţia paraclinică, există încă un număr relativ mare de cazuri în care nu poate fi stabilită cauza.

Diareea acută neetichetată etiologic prezintă manifestări comune cu multe alte forme şi reprezintă modelul de descriere al diareei acute la sugar.

Debutul diareei poate fi precedat de o *perioadă prodromală* dominată de *anorexie*, schimbarea comportamentului (indispoziţie, agitaţie motorie, somn superficial), apariţia precoce a eritemului fesier şi stagnarea curbei ponderale. *Perioada de stare* este marcată de apariţia *scaunelor diareice* (4—5/zi) *mucogrunjoase*, nelegate, cu grunji albicioşi, verzui sau maronii, de mărimi diferite şi mucus (produs al secreţiei intestinale), plutind într-un lichid vîscos (scaun „tocat“). Alteori, scaunele sînt mai frecvente (8—10/zi), *lichide*, spumoase, emise în jet, cu gaze. Scaunele lichide sînt bogate în apă (lasă *halo* pe scutece) şi sînt sărace în substanţe solide (cîţiva grunji fini şi mucus). Sînt de culoare galben-verzuie sau verde; mirosul este acru (prin predominarea proceselor de fermentaţie); reacţia este acidă. Mirosul rînced şi reacţia acidă trădează tulburarea absorbţiei lipidelor, iar mirosul putrid şi reacţia alcalină, tulburarea de absorbţie a proteinelor. *Coprocultura* trebuie efectuată imediat ce scaunele au devenit diareice şi înainte de administrarea antibioticelor.

Vărsăturile reprezintă al treilea simptom digestiv important, dar neobligatoriu pentru stabilirea diagnosticului (nu survin în toate cazurile). Cînd apar, sînt frecvente şi abundente; pot antrena la rîndul lor pierderi mari de apă, clor şi potasiu. Colicile intestinale manifestate prin ţipăt şi frecarea călcîielor (se pot produce ulceraţii) sînt proprii, ca şi tenesmele, enterocolitelor. Meteorismul abdominal, consecinţă a accentuării fermentaţiei şi/sau parezei musculaturii intestinale, survine în formele grave. *Starea generală* se poate menţine bună sau este uşor modificată în formele uşoare sau medii. Dispare „mina“ de sănătate şi culoarea roz a tegumentelor; sugarul este agitat. Febra poate lipsi. O ascensiune termică moderată, survenită la debut, la sugarii de vîrstă mică, poate fi consecinţa deshidratării (febră „de sete“, febră de deshidratare) şi dispare odată cu rehidratarea. Persistenţa febrei (diareea febrilă) are semnificaţie de boală infecţioasă. *Scăderea toleranţei digestive* şi a *rezistenţei la infecţii* se traduce prin incapacitatea sugarului de a valorifica alimentele şi prin uşurinţa contractării altor infecţii (cutanate, otice, pulmonare etc.).

Scăderea în greutate traduce în primul rînd deshidratarea și numai în al doilea rînd (atunci cînd boala își prelungește evoluția) slăbirea. Ca urmare a *deshidratării* și tulburărilor hidroelectrolitice se pot înregistra, în grade variabile: deprimarea fontanelei, diminuarea turgorului (pînă la persistența plicii cutanate), oliguria etc.

Tratamentul va ține seama de faptul că unul dintre caracterele izbitoare ale diareelor acute este că *în marea lor majoritate se vindecă* (sînt boli autolimitate).

În perioada prodromală cea mai judicioasă măsură este *reducerea cantitativă* și/sau *calitativă* a alimentației, și completarea, pînă la acoperirea nevoii de lichide, cu ceai. Restricția *calitativă* vizează efecte antidispeptice prin *înlocuirea zahărului obișnuit* cu glucoză sau cu un zahăr nutritiv (dextrin-maltoză).

În perioada de diaree propriu-zisă se trece la un tratament dietetic și medicamentos.

Tratamentul dietetic are în vedere, în primul rînd, stabilirea oportunității *suprimării temporare a alimentației* (cura de foame) adică necesitatea prescrierii unei *diete hidrice*. Se administrează ceai sau apă fiartă și răcită cîte 150—200 ml/kg. corp/zi. Cu cît toleranța este mai mică cu atît cantitatea administrată o dată va fi mai mică și intervalele mai scurte. În caz de vărsături rebele se va da cîte o linguriță la fiecare 5 minute sau administrarea se va face cu picătorul. În cazurile mai grave, se va introduce pe cale nazală o sondă în stomac. În acest mod, se face o hidratare continuă sub formă de perfuzie gastrică, introducîndu-se apă fiartă și răcită sau soluții clorurosodice și glucozate izotonice[1]. La sugarii peste 6 luni, dieta hidrică se poate face cu supă de zarzavat strecurată. Se poate renunța la dieta hidrică la sugarii care nu prezintă vărsături, începîndu-se cu dieta de tranziție. Durata dietei hidrice este de 6—24 ore. Cea *de a 2-a etapă* a tratamentului dietetic (sau prima, dacă se renunță la dieta hidrică)[2] este *dieta (alimentația) de tranziție*. Se folosesc vegetale antidiareice bogate în celuloză și pectine, care au și o valoare calorică: morcovi, orez, roșcove. Ele înlocuiesc dietele de foame care se prelungeau cu mai mulți ani în urmă pînă la apariția scaunelor negre (de foame). Celuloza nu este „desfăcută“ de bacterii și se elimină ca substanță de lest, iar pectinele se umflă în mediul lichid, formînd o masă compactă care acționează ca un piston, „măturînd“ intestinul de resturile nedigerate. Morcovii se utilizează la sugarii de orice vîrstă (cu rezerve la nou-născut), sub formă de supă de morcovi 500 g/1 000 ml (sau 300 g/1 000 ml la nou-născut). Supa de morcovi 500 g/1 000 ml are o valoare calorică de 20—22 de calorii la 100 g, exercitînd numeroase acțiuni favorabile. Pentru a acoperi cel puțin parțial necesarul caloric, se poate adăuga la supa de morcovi glucoză 5%. Un bun produs industrial de supă de morcovi este Elonac. *Orezul* este folosit sub formă de mucilagiu 3—5% (pînă la 8—10%). Provoacă o secreție intestinală alcalină, micșorînd iritația mucoasei intestinale și constituie un rău suport fermentativ pentru E. coli. Se poate adăuga, de asemenea, glucoză. „Schleim“-ul de orez cu 5% glucoză previne cetoza de foame și hipoglicemia. *Făina de roșcove* se folosește sub formă de decoct. Este un bun antidiareic. Se folosește în concentrație de 3—5% (preparate industriale: Ceratonia, Arobon, Caruba). Cantitatea dietei de tranziție (în toate variantele) este de 150—180 ml/kg. corp/zi[1]. *A treia* (respectiv a doua) etapă a tratamentului dietetic este *realimentarea.* Unul dintre principiile de bază ale realimentării este ajungerea cît mai rapidă la o alimentație normală și suficientă. Teama de recidivă poate duce la prelungirea „terapiei de menajare", dar foamea cantitativă sau calitativă reprezintă, de asemenea, un pericol. Prin protecția cu antibiotice, în cazurile severe, sau/și prin celelalte măsuri moderne se poate crește mult mai rapid rația alimentară, așa încît la rația de întreținere se poate ajunge în cazuri ușoare în 3—7 zile (5 în medie). Reducerea alimentației este principiul de bază al realimentării. Amploarea și durata acestei reduceri este în funcție de următoarele reguli de care trebuie să se țină seama: cu cît sugarul este mai mic, cu atît tulburarea este mai gravă; o tulburare anterioară o agravează pe cea recentă; tulburările diareice acute duc la o regresiune funcțională, a funcțiilor digestive, sugarul devenind din punct de vedere al toleranței digestive mai „tînăr" cu cîteva luni.

---

[1] Pot fi administrate următoarele amestecuri: sol. glucoză 5%—1/4. soluție clorurosodică izotonică — 1/4. apă —1/2. în total 150—180 ml/kg. corp/zi sau: sol. glucoză 5%—1/3. sol. Ringer — 1/3. apă — 1/3. aceeași cantitate totală sau: sol. glucoză 5%—1/4. soluție clorurosodică izotonică sau sol. Ringer—1/4. sol. de bicarbonat de sodiu 1.4%—1/4. apă — 1/4. aceeași cantitate totală. *S-au obținut rezultate bune cu Gesol.* cu următorul conținut: clorură de sodiu 3.5 g. bicarbonat de sodiu 2,5 g. clorură de potasiu 1.5 g. glucoză 20 g. apă 1 000 ml (soluția conține 98 mEq/l sodiu. 20 mEq/l potasiu. 29 mEq/l bicarbonat și 113 mEq/l glucoză).

[2] Tratamentul dietetic poate fi început cu dieta de tranziție dacă sugarul are toleranță bună (nu varsă) și forma de boală nu este severă.

Alimentele dietetice se definesc prin aceea că sînt sărace în anumiți factori nutritivi (grăsimi, unele hidrocarbonate). Spre deosebire de alimentele de durată care conțin toate principiile alimentare în cantități și proporții normale,alimentele dietetice nu pot fi administrate mult timp, fără riscuri. Preparatele dietetice (terapeutice) trebuie *să conțină proteine în cantitate suficientă și o cantitate mică de grăsimi.* Grăsimea, rău suportată în special de sugarii mici cu diaree și de prematuri, poate fi înlocuită parțial cu alte principii alimentare. Se folosesc: *babeurre*, lapte calcic, Eledon, Lacto, lapte albuminos, Dispacid; preparatele dietetice moderne (Humana H, de exemplu), suferă în afară de degresare și alte modificări calitative.[2] *Modificările hidrocarbonatelor* au de asemenea, acțiune antidispeptică. Se realizează prin excluderea temporară a unor hidrocarbonate, reducerea cantitativă a lactozei, înlocuirea zahărului cu dextrin-maltoză sau cu glucoză. În al

---

[1] Sau 1/7 — 1/5 din greutatea corporală (nu depășește cantitatea de 900 ml/zi). Cantitatea pe zi se împarte în 5—10 mese.

[2] *Eledon* este un *babeurre* pudră, semi-gras, acidulat cu ajutorul unei culturi de fermenți selecționați. La 100 g pulbere conține 14% grăsimi; 30,5% proteine; 39,3% lactoză; 8% săruri minerale; 4,2 acid lactic și 4% apă. Are 420 calorii la 100 g. Se prepară 10%.

Dispacid este o pulbere de lapte albuminos compusă din proteine provenite din *babeurre* și brînză de vaci, cu lactoză și săruri minerale în cantități reduse, completat cu dextrină, maltoză, grăsimi vegetale, vitamine și fier. Este indicat în diarei cu distrofie.

Humana H este un aliment dietetic (aliment-medicament) pulbere, lipsit de gliadină, recomandat în realimentare la diarei de orice cauză și sindroame de malabsorbție (inclusiv celiachie). La 100 de grame de pulbere conține 62 g hidrocarbonate (23 g lactoză, 3 g fructoză, 3 g glucoză, 11 g zaharoză, 21 g amidon); 10 g grăsimi; 17 g proteine; 5 g substanțe minerale, 1 g fibre vegetale brute și adaos de vitamine. Se prepară 14% (2 măsuri la 90 ml apă). La sugarii mari și copii concentrația poate fi de 21%. La sugarii mici va fi evaluată cantitatea mare de amidon.

Caseolact este un hidrolizat proteic pulbere provenit din cazeină lactică și soia. La 100 g pulbere conține 60 g proteine (51% cazeină și 49% din soia), 25 g hidrocarbonate (lactoză, urme), 2 g grăsimi, 8 g săruri minerale (inclusiv fier; sodiu: 4 g) și apă 5%. Sînt adăugate vitamine. Are 340 calorii la 100 g. Este un preparat dietetic „semivegetal" practic lipsit de lactoză și complet ecremat. Măsura din cutie conține 3 g pulbere. Preparat 17%, conține 10 g proteine și 60 calorii la 100 ml. Se recomandă în enterocolite acute și cronice, sindroame de malabsorbție a dizaharidelor, malnutriție (dietă hiperproteică). Dieta cu Caseolact (preparat dietetic neechilibrat) se va echilibra progresiv prin adaos de glucoză și ulei vegetal. Produsul este contraindicat în stări de intoleranță la proteinele din laptele de vacă sau din soia și în intoleranțele la amidon sau la gluten.

2-lea semestru de viaţă realimentarea se poate face cu un făinos cu apă (făină de porumb, făină de orez, mucilagiu de orez, orez fiert şi pasat prin sită). *Făinoasele cu apă* pot da rezultate favorabile, cu condiţia ca dieta cu făinoase să nu fie prelungită şi exclusivă (prin deficit caloric şi în substanţe proteice, şi vitamine favorizează apariţia distrofiei de făinoase). Dacă s-a ales ca aliment dietetic un făinos cu apă, după alimentaţia de tranziţie cu supă de morcovi, se înlocuieşte progresiv cîte o masă de supă de morcovi cu făinosul respectiv. La copiii mai mari (10—12 luni) se poate face dieta de tranziţie cu mere rase sau se foloseşte de asemenea supa de morcovi şi se continuă cu macaroane fierte, pîine prăjită, brînză de vacă, carne fiartă (de pasăre sau de vacă). Ulterior se introduc zahărul şi untul proaspăt.

A 4-a, respectiv a 3-a etapă a tratamentului este trecerea (sau revenirea) progresivă la o alimentaţie completă, corespunzătoare vîrstei. În cursul realimentării vor fi respectate unele *principii.*

Principiul progresivităţii înseamnă introducerea treptată a alimentului şi creşterea progresivă, zilnică sau la 2 zile (în cazuri grave) a cantităţii, prin înlocuirea aceleiaşi cantităţi de aliment de tranziţie. Se consideră că, în funcţie de vîrstă şi formă de boală, putem creşte zilnic cantitatea de aliment dietetic cu 50—200 g, cantitate repartizată în 5—8 mese pe zi (20—40 g la o masă). Numărul de mese pe zi va fi egal sau mai mare decît cel obişnuit vîrstei, în funcţie de toleranţă. În cursul realimentării, sugarul poate înregistra o *creştere în greutate chiar la raţii calorice* inferioare necesităţilor, în legătură cu recuperarea apei şi a sărurilor minerale. *Creşterea alimentaţiei* va ţine seama nu numai de aspectul scaunului, ci şi de starea generală şi de curba ponderală. Este posibil ca odată cu introducerea alimentaţiei lactate, scaunul consistent, mulat, al dietei de morcovi să devină mai puţin consistent sau chiar să capete consistenţă mai moale. Acest unic simptom nu va fi considerat patologic şi nu justifică o nouă reducere a alimentaţiei (pentru „menajarea" intestinului) sau o nouă dietă hidrică, decît dacă diareea se agravează sau se însoţeşte şi de alte semne de boală (scăderea în greutate, semne de deshidratare, vărsături). În cîteva zile scaunul îşi recapătă, de obicei, aspectul normal, mucozităţile dispar. Trebuie să nu uităm faptul că, la sugar, emisiunea unui scaun normal este condiţionată nu numai de absenţa unor tulburări digestive, ci şi de alimentaţie. Menţinerea în alimentaţie a unei cantităţi de supă de morcovi mai multe zile de la introducerea alimentului dietetic favorizează emiterea unui scaun legat chiar înainte de a se ajunge la alimentaţia completă. Acelaşi efect se obţine adăugîndu-se la preparatele dietetice făină de roşcove (Arobon sau Ceratonia, 3—5%). În sfîrşit, se va ţine seama de faptul că un tratament prelungit cu antibiotice (ampicilină, neomicină, tetracicline etc.) reduce activitatea dizaharidazică. În astfel de cazuri este necesară fie înlocuirea zahărului cu glucoză sau fructoză fie o *dietă fără lactoză*, pe o perioadă limitată de timp, fie — dacă este posibil — sistarea antibioterapiei.

Tratamentul antiinfecţios. Sînt vizate bolile enteral-infecţioase neidentificate. Formele uşoare, survenite la sugari eutrofici sau cu stare de nutriţie relativ bună nu necesită o terapie cu antibiotice sau chimioterapice. Se va face exclusiv tratamentul dietetic şi, eventual, se va recomanda Saprosan 0,01 g/kg. corp/zi. În formele medii sau severe — cele mai multe fiind de cauză infecţioasă neidentificată — este necesară *terapia antibacteriană* deşi agentul etiologic nu a fost identificat şi nu i se cunoaşte sensibilitatea. Dintre sulfamide poate fi folosit produsul Neoxazol (Gantrisin) 0,15 g/kg. corp/zi (0,10 g/kg. corp/zi la 1—3 luni; contraindicat la nou-născut). Acţiune bună are Sulfametoxazolul (Gantanol) 60 mg/kg. corp/o dată pe zi şi Bactrim-suspensie sau Septrin-suspensie (40 mg/trimetoprim şi 200 mg sulfametoxazol la 5 ml), 1/2—1 linguriţă de 2 ori/zi sub vîrsta de 2 ani sau Septrin (Biseptol), sau Eusaprim tablete, 5 mg/kg. corp/zi, doză exprimată pentru trimetoprim. Septrin şi Biseptol conţin cîte 80 mg trimetoprim şi 400 mg sulfamethoxa-

-zol pe tabletă; Eusaprim pentru copii: 20 mg trimetoprim şi 100 mg sulfametoxazol. De asemenea, poate fi recomandat Furazolidon, oral, 6 mg/kg. corp/zi sau 2 mg/kg. corp/doză, de 3 ori/zi. În cazuri mai severe sau refractare: Ampicilină 100 mg/kg. corp/zi, Colimicină 100 000 u./kg. corp/zi sau Polimixină, aceeaşi doză [1] (toate, oral).

Tratamentul adjuvant. În majoritatea diareelor acute tratamentul dietetic simplu sau asociat cu chimioterapice sau antibiotice asigură vindecarea şi face de prisos administrarea altor medicamente. Numai în cazuri grave (deshidratare intensă, stare toxică) este nevoie de măsuri speciale. Dintre acestea, rehidratarea parenterală şi combaterea tendinţei la colaps ocupă locul principal.

Rehidratarea parenterală este necesară numai cînd deshidratarea este intensă şi s-a produs rapid, antrenînd scăderi mai mari în greutate, sau cînd sugarul este anorexic (v. Toxicoza de exsicaţie).

Combaterea tendinţei la colaps se realizează prin asigurarea unei *hidratări corecte*, exsicoza fiind principala cauză. Paloarea, starea de nelinişte, tahicardia, slăbirea pulsului, asurzirea zgomotelor inimii, oliguria, hepatomegalia (prin stagnarea sîngelui în organele abdominale) sînt principalele semne de alarmă. Preventiv, au efecte bune sticlele calde aplicate la extremităţi, băile călduţe la 38°. Curativ, au efect perfuziile intravenoase cu soluţii glucozate şi cu soluţii hidroelectrolitice, izoproterenolul, noradrenalina (în unele cazuri), hidrocortizonul etc. (v. toxicoza anhidremică şi colapsul). *Vărsăturile* se tratează cu Fenobarbital 1—2cg, repetat de mai multe ori pe zi, *per os* sau injectabil. Efecte bune antiemetice se obţin cu clorpromazină (Clordelazină, Largactil, Plegomazin) 1—2 mg/kg. corp/zi. Se va evita sau se va întrerupe administrarea Clordelazinei în caz de meteorism abdominal accentuat, pe care îl favorizează sau îl produce. Acţiunea antiemetică „specializată“ are *propizinul* (Emetiral) comprimate de 0,005 g sau *Stemetilul*, soluţie de administrat în picături (1 picătură = 1/4 mg Stemetil); acesta poate da însă reacţii secundare importante şi este bine să fie evitat la sugar şi copilul mai mic de 6 ani (doza este de 1/4—1/2 mg/kg. corp/zi). *Meteorismul abdominal* se combate cu *neoeserină*, *Miostin* sau *prostigmină*, cîte 1/4 fiolă de 1—2 ori pe zi. Se recomandă şi *introducerea rectală a unei sonde*. *Febra* se combate cu *antitermice* obişnuite (amidopirină). *Starea de agitaţie sau insomnie* beneficiază de Fenobarbital. *Îngrijirile speciale* se referă la combaterea sau tratarea *eritemelor şi intertrigo*-urilor (în special, fesier): baie zilnică, *încălzirea corpului în caz de hipotermie* (cu sticle calde, băi calde sau incubator). Necesitatea administrării *vitaminelor* pentru evitarea efectelor secundare administrării antibioticelor este neîndoielnică, dar importanţa care i se acordă este exagerată. *Antidiareicele* şi-au pierdut pentru un timp actualitatea, dar în prezent au fost reluate în discuţie şi reactualizate. Sînt necesare atunci cînd în cursul evoluţiei bolii simptomul diaree rămîne izolat, necorespunzător cu celelalte simptome (curbă ponderală, febră, stare generală). Deci administrarea *este justificată în faza a doua a diareei*. Se folosesc astringente, absorbante şi antiseptice ca: apă de calce (30—150 g/zi), bismut subnitric sau salicilic (0,20 g/an de vîrstă), tanalbin sau tanigen (0,25 g/an de vîrstă), acid lactic (1 g/an de vîrstă), tinctură de ratanhia (0,25 g/an de vîrstă), extract de ratanhia (0,20 g/an de vîrstă), *Laudanum* Sydenham (1 picătură/an de vîrstă), elixir paregoric (10 picături/an de vîrstă), decoct alb Sydenham, conţinînd fosfat tricalcic 10‰ (folosit ca antidiareic, dar mai mult ca solvent) 40—60 ml la sugar.

Tratamentul profilactic. Măsurile profilactice au importanţă majoră în combaterea bolilor diareice acute. Cele mai importante măsuri profilactice sînt: evitarea infecţiilor; administrarea unei alimentaţii corecte, cantitativ şi calitativ; alimentaţia naturală, în special în primele trei luni de viaţă; folosirea preparatelor industriale de lapte la sugarii alimentaţi mixt sau artificial; evitarea înţărcării bruşte, mai ales vara; igiena alimentaţiei, a corpului şi îmbrăcămintei, evitarea supraîncălzirii sau răcirii, educaţia sanitară a mamelor.

---

[1] Dozele de antibiotice vor fi fracţionate în 4 prize. la 6 ore interval iar preparatele cu Trimetoprim, în 2 prize. la 12 ore interval.

Evitarea infecţiilor vizează direct diareele enterale infecţioase sau parenteral-infecţioase (contactul cu adulţii bolnavi, controlul epidemiologic periodic al personalului de îngrijire, măsurile curente de sterilizare şi dezinfecţie a biberoanelor, tetinelor, scutecelor, încăperilor etc.). *Optimizarea alimentaţiei sugarului* trebuie să ţină seama că un bun preparat de lapte şi o bună schemă de alimentaţie reprezintă o măsură profilactică valoroasă nu numai în diareele *„ex alimentatione"*, ci şi în cele infecţioase (sugarul eutrofic are o capacitate mai mare de a se apăra de infecţii).

Diareea prin infecţii bacteriene enterale (enterocolitele)

Dizenteria bacilară (shigelloza) este o boală cu atît mai severă cu cît copilul este mai mic (sub 2 ani), dînd o rată încă apreciabilă de mortalitate. La copiii mari, formele de boală sînt moderate, existînd şi tendinţa la autolimitare. Cele mai multe cazuri de enterocolită cu *Shigella-dysenteriae* sînt produse de tulpinile Flexner şi Sonne. Variabilitatea sensibilităţii la antibiotice a tulpinilor izolate îngreunează decizia terapeutică.

Tabloul clinic este caracterizat de bruscheţea debutului, cu febră (diaree febrilă), frison, indispoziţie, uneori tulburări ale senzoriului şi chiar convulsii, sugerînd encefalita. Curînd apar colici abdominale, tenesme şi scaune apoase foarte numeroase, cu mucus, sînge şi puroi. La sugari, aspectul muco-sanguinolent-purulent al scaunului şi tenesmele pot lipsi. Frecvent există simptome şi semne respiratorii de bronşită şi o laxitate a sfincterului anal. Prolapsul rectal se produce mai rar. În 50% din cazuri, au diaree şi alţi membri ai familiei. La copiii mari boala poate fi discretă şi diagnosticul mai greu de formulat.

Examenul de laborator evidenţiază *coprocultură* pozitivă pentru *Shigella*, hemoconcentraţie cu creşterea marcată a hematocritului (precoce; apare curînd după debut), leucocitoză ridicată cu neutrofilie şi deviere la stînga (pe frotiu, mai multe neutrofile nesegmentate decît segmentate: semn important pentru diagnosticul diferenţial!).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: diareea febrilă cu scaune muco-purulente şi/sau sanguinolente, izolarea germenelui în coprocultură, colicile abdominale şi tenesmele, şi modificarea stării generale (indispoziţie, tulburarea senzoriului, convulsii).

Diagnosticul diferenţial se face cu infecţiile enterale produse de *Salmonella* şi *Esch. coli* enteropatogen (prin coprocultură), cu diareea produsă de infecţii cu ECHO-virus (realizează uneori izbucniri epidemice de vară), dizenteria amibiană (prin examinarea microscopică a scaunelor proaspete), toxiinfecţia alimentară (izbucnire epidemică, cu o perioadă de incubaţie de 2—6 ore pentru etiologia stafilococică şi de 12—24 de ore pentru cea salmonelozică), invaginaţia intestinală(durere intermitentă, absenţa febrei, tumoare abdominală palpabilă, scaune cu aspect de „jeleu de stafide").

Complicaţiile includ: deshidratarea acută, acidoza metabolică şi şocul (în special la sugar); cronicizarea (persistenţa scaunelor diareice cu aspect „mucoid"); tulburarea stării de nutriţie (în formele trenante sau cronice); otita medie, pneumonia şi artrita nesupurată (complicaţii ocazionale).

Tratamentul este antiinfecţios. Ampicilina, 100 mg/kg. corp/zi, divizată în 4 prize, oral i.m. sau i.v., timp de 5—7 zile a fost considerată antibioticul de elecţie. Insuccesul *clinic* sau rezistenţa demonstrată *in vitro* în tot mai multe cazuri impun în prezent înlocuirea cu Septrin 5—6 — 10 mg/kg. corp/zi (pentru trimetroprim) divizat în 2 prize orale. În funcţie de sensibilitatea germenelui mai pot fi folosite: Tetraciclină 25 mg/kg. corp/zi oral, în 4 prize [1] sau Colimicină, în special (eventual, Polimixină) 100 000 u. (10 mg)/kg, corp/zi, oral în 4 prize ambele cu eficacitate mare. În situaţii speciale se administrează *parenteral* Gentamicină [2] sau Kanamicină. Eficacitatea Furazolidonului 6 mg/kg. corp/zi, oral, în 3 prize, este controversată. În cazurile severe se face rehidratarea parenterală şi corectarea acidozei, pe cale parenterală cu soluţii glucozate şi saline (clorură de sodiu şi de potasiu) şi de bicarbonat de sodiu (v. Toxicoza de exsicaţie). În cazurile medii şi uşoare tratamentul dietetic respectă principiile şi metodologia obişnuită (v. Diareea acută neetichetată etiologic). În formele cu malabsorbţie cronică, prelungirea şi controlul dietei devin necesare. [3]

Infecţiile cu E. coli pot produce epidemii instituţionale de gastroenterită prin transmiterea de la personalul de îngrijire, mame sau sugari infectaţi (care pot fi asimptomatici) la sugarii şi nou-născuţii receptivi.

Etiologic, serotipurile implicate cel mai frecvent sînt O_{26}, O_{55}, O_{86}, O_{91}, O_{111}, O_{112}, O_{119}, O_{124}, O_{142}. *Enteropatogenitatea* este diferită la vîrste, în stări şi în circumstanţe diferite. Există la copiii mari diarei „nebacteriene“ produse în realitate de infecţia cu *E. coli* nedovedită; tulpini similare sau diferite pot produce la sugari sindroame „dizenteriforme“ de tip enterocolitic, ca în shigelloză; de tip enteritic, ca în salmoneloze sau cu elaborare de endotoxine, ca în holeră. *E. coli* poate să nu producă gastroenterită ci septicemie neonatală, meningită neonatală sau infecţia tractului digestiv; la vîrstele mici, în colectivităţile de copii există o mare tendinţă la diseminare şi aceste epidemii nu pot fi prevenite decît prin diagnostic precoce şi tratament administrat precoce, la care se adaugă măsuri sanitaro-antiepidemice drastice.

Clinic, la sugar diareea debutează insidios, fără febră mare sau vărsături. În epidemiile de creşă, la nou-născut, boala poate avea un debut brusc, cu febră mare, vărsături, deshidratare rapidă cu scădere în greutate (peste 10% în mai puţin de 6—8 ore) şi acidoză metabolică. Scaunele sînt moi, murdare, urît mirositoare (sau cu miros „spermatic“), verzi.

Diagnosticul de laborator se stabileşte prin izolarea *E. coli* enteropatogen în coprocultură, din materiile fecale recoltate pe sondă anală. Hemocultura este pozitivă în septicemia neonatală, iar culturile din LCR, urină (peste 100 000 de colonii/ml din recoltatul proaspăt sau prin puncţie vezicală) pot fi de asemenea pozitive.

---

[1] Nu trebuie recomandată la sugar; folosire limitată şi la alte vîrste.

[2] 5—6 mg/kg. corp/zi, i. m. sau i. v. în perfuzie.

[3] În diareea cu *Salmonella* se recomandă electiv Ampicilină 100—150 mg/kg. corp/zi, i. m. sau oral, în 4 prize timp de 5 zile sau Amoxicilină 50 mg/kg. corp/zi, oral, în 3 prize. Dacă există bacteriemie Ampicilina va fi administrată i.v., timp de 7—10 zile. Dacă germenii sînt rezistenţi la Ampicilină se recomandă Cloramfenicol 100 mg/kg. corp/zi, oral, în 4 prize.

Infecţiile cu *Proteus, Pseudomonas* şi *Klebsiella-Enterobacter* reproduc de cele mai multe ori forme severe de boală. *Proteus mirabilis* este relativ sensibil la Ampicilină 100—300 mg/kg. corp/zi. oral, în 4 prize. Alte suşe sînt sensibile la cefalosporine şi Kanamicină sau Gentamicină. Infecţiile cu *Pseudomonas aeruginosa* pot beneficia de Gentamicină, Carbenicilină sau Polimixină B. În infecţiile cu *Klebsiella-Enterobacter* pot fi eficiente Cefalotina 75—100 mg/kg. corp/zi. i. m. sau i. v., Cefalexina 25 mg/kg. corp/zi, oral în 3 prize. Pot fi, de asemenea, eficiente Gentamicina, Polimixina B, Colimicina, Kanamicina şi Cefaloridina. Asocierea Cloramfenicolului sau Streptomicinei şi Tetraciclinelor poate fi eficientă.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: debut brusc, cu scaune apoase, vărsături, febră sau temperatură labilă la *nou-născut* şi debut insidios, cu scaune diareice urît mirositoare, verzi, la *sugar;* stare generală modificată (uneori, alterată); anorexie, iritabilitate, mină suferindă, respiraţie neregulată; eventual icter; semne şi simptome de infecţie a tractului urinar.

Diagnosticul diferenţial se face cu shigelloza, salmonelloza (prin coprocultură) şi cu unele infecţii enterale cu enterovirusuri (ECHO-virus 18 şi 9) sau adenovirusuri. Septicemia neonatală colibacilară va fi diferenţiată de alte septicemii sau „stări septicemice" prin hemocultură.

Complicaţiile sînt, de obicei, foarte severe; ele însoţesc diareea sau se pot manifesta izolat, de-sine-stătător. Cele mai frecvente sînt: *septicemia neonatală* (icter, hepatosplenomegalie, febră, anemie, placiditate sau iritabilitate, tulburări de supt, labilitatea temperaturii, respiraţie periodică, neregulată, cu crize de apnee, iar uneori poate antrena hipoxie tisulară, hiponatremie, lactacidemie, acidoză metabolică importantă, insuficienţă cardiacă congestivă, colaps circulator, CDI şi moarte), *meningita neonatală* (febră, vărsături, bombarea fontanelei, convulsii, reflex Maro anormal sau absent, comă, pareze sau paralizii, ocazional redoare de ceafă; în LCR se găsesc mai mult de 10 elemente/mmc, aproape în exclusivitate polimorfonucleare neutrofile, glicorahie scăzută, proteinorahie crescută; germenele va fi identificat pe frotiul sedimentului din LCR colorat cu Gram) şi *infecţia tractului urinar* (complică enterita sau evoluează izolat).

Tratamentul, include în gastroenterită, Neomicina 50—100 mg/kg. corp/zi, oral, timp de 5 zile, cîte 4 prize pe zi; în caz de rezistenţă se administrează Colimicină 100 000 u/kg. corp/zi, în 4 prize sau Gentamicină 20—25 mg/kg. corp/zi, *oral,* în 2 prize. Complicaţiile, beneficiază de Ampicilină 100 mg/kg. corp/zi i.m. sau i.v. în 4 prize, asociată cu Kanamicină 15 mg/kg. corp/zi i.m. sau i.v. în 2 prize. Kanamicina poate fi înlocuită, în caz de rezistenţă cu Gentamicină 5—6 mg/kg. corp/zi, în 2 prize sau Colistin 2—4 mg/kg. corp/zi i.m. în 4 prize. În meningită se asociază Ampicilină cu Gentamicină (aceleaşi doze), timp de 3 săptămîni şi Gentamicină 1 mg *i.r.* zilnic la nou-născutul la termen şi 0,5 mg *i.r.* zilnic la prematur timp de 5 zile. Tratamentul parenteral va fi întrerupt după ce timp de 2—4 zile LCR se menţine normal. În caz de colecţie subdurală (bombarea fontanelei, mărirea circumferinţei craniului, convulsii, semne neurologice de focar, febră persistentă sau recurentă) se fac zilnic cu precauţie, timp de 2 săptămîni puncţii de drenare (în dreptul suturii coronare), extrăgîndu-se 10—15 ml lichid seros. Dacă este vorba de empiem, se continuă terapia generală şi se introduce local, după fiecare evacuare 0,5—1 mg Gentamicină în spaţiul subdural. Tratamentul *general nespecific* cuprinde rehidratarea şi combaterea acidozei după principiile obişnuite, transfuzia de sînge în caz de hemoliză şi regimul dietetic.

Prognosticul gastroenteritei este bun dacă terapia specifică este precoce. Septicemia continuă să dea o mortalitate de peste 50%.

Diareele parazitare

Enterocolitele cu monilii apar de obicei, la sugarii care au primit, anterior îmbolnăvirii, antibiotice cu spectru larg şi administrare orală. Acestea distrug flora microbiană normală şi oferă moniliilor, rezistente la majoritatea antibioticelor cunoscute, cele mai bune condiţii de dezvoltare.

Clinic, reţine atenţia diareea tenace, intensă, greu influenţabilă sau agravată de terapia antibiotică obişnuită. Prezenţa *muguet*-ului buco-faringian, cu tendinţă la extindere în regiunile vecine, inclusiv în căile aeriene este uneori edificatoare. Cu mult mai rar, leziunile micotice sînt generalizate şi hemoculturile pozitive.

Diareea produsă de antibiotice

Ampicilina, neomicina şi tetraciclinele administrate o perioadă îndelungată, oral, produc diaree. *Patogenic*, sînt implicate reducerea activităţii *dizaharidazice* urmată de scăderea absorbţiei intestinale, ca urmare a incapacităţii scindării dizaharidelor şi *colonizarea* unui intestin sterilizat de antibiotice cu o floră selecţionată, de spital şi foarte rezistentă la antibiotice.

Tratamentul constă din dietă fără lactoză şi suprimarea antibioterapiei sau, dacă nu este posibil, înlocuirea cu preparate active asupra noii flore.

Diareea parenteral-infecţioasă
(„dispepsia" parenterală)

Orice infecţie parenterală cuprinde în sine posibilitatea influenţării directe a digestiei şi metabolismului intermediar. Transformarea posibilităţii în realitate devine o chestiune de frecvenţă şi depinde atît de importanţa noxei infecţioase, cît şi de intervenţia unor factori individuali favorizanţi (constituţie, mediu). Orice infecţie parenterală poate produce tulburări gastrice, inapetenţă, vărsături, diaree etc. Diferenţierea diareei parenteral-infecţioase (tabelul 62) de diareea enterală, în deosebi de origine dietetică, întîmpină dificultăţi dacă nu avem posibilitatea să demonstrăm existenţa focarului infecţios parenteral. Diareea parenterală este oricum considerată în prezent o formă rară de diaree.

TABELUL 62

Elemente clinice utile în diagnosticul diferenţial al diareei parenteral-infecţioase şi diareei enterale

	Diaree parenteral-infecţioasă	Diaree enterală
Debut	Brusc, fără antecedente dispeptice	Precedat de un stadiu dispeptic
Febră	Mare; precede apariţia diareei	Moderată
Focar infecţios	Otic, urinar, meningean etc.	Infecţie digestivă
Reacţia la dieta hidrică	Absentă sau moderată	Evidentă
Perioada de vindecare	Tendinţă spontană la vindecare; depinde de evoluţia infecţiei	Necesită tratament dietetic adecvat şi tratamentul infecţiei digestive

Aprecierea rolului *diferitelor tipuri* de infecţii parenterale în producerea diareei a fost făcută diferit în decursul anilor. Astăzi se consideră că virozele au un rol important. Infecţiile rinofaringiene gripale la sugar determină diaree în 50% din cazuri, în timp ce în alte tipuri de infecţie proporţia este numai de 1/9 (H. Ewerbeck). Raportat la totalul diareelor, procentul diareei parenterale cu etiologie virală nu poate fi riguros calculat deoarece majoritatea cazurilor nu beneficiază de determinări moderne de laborator. Adenovirusurile sînt frecvent făcute responsabile (la mulţi sugari s-au găsit anticorpi în titru mare în trimestrul al doilea de viaţă). Din acelaşi grup au fost citate infecţii cu APC şi ARD. Enterovirusurile (Coxsackie şi ECHO), virusul C.C.A. (agentul corizei cimpanzeului), R.S.-virus, C.A.-virus, agentul pneumoniei nou-născutului etc. sînt responsabile, de asemenea, de anumite afecţiuni acute ale căilor respiratorii cu răsunet digestiv. Se consideră în prezent, că infecţiile parenterale *bacteriene* joacă în geneza diareelor parenterale un rol cu mult mai mic decît le-a fost atribuit. Unele infecţii cert bacteriene, de mare gravitate (stafilococii pleuro-pulmonare, osteomielite, piodermite, meningite) pot evolua fără tulburări diareice sau acestea se „înrolează" în cortegiul simptomatic final. Un rol i se atribuie *otitei medii*. Otita fiind şi ea de multe ori secundară unei afecţiuni virotice a căilor respiratorii superioare, este posibil ca şi în această boală diareea să fie secundară virozei şi nu supuraţiei urechii medii. Mastoidita (antrita) are mult mai frecvent consecinţe digestive, în special, la grupa de vîrstă 2—6 luni. Tulburările digestive sînt în acest caz trenante, recidivante, se însoţesc de vărsături, au adesea o evoluţie toxică gravă şi duc la o tulburare cronică a stării de nutriţie dacă nu se intervine prompt. Cînd diareea parenterală apare tardiv la un sugar cu o infecţie bacteriană oarecare (pulmonară, otică, cutanată etc.) şi cînd aceasta se petrece într-un mediu spitalicesc, este şi mai probabil că nu infecţia bacteriană primitivă este responsabilă, ci o infecţie intraspitalicească, mai ales atunci cînd sugarul a fost tratat timp îndelungat cu antibiotice cu spectru larg.

Patogenic, există mai multe modalităţi de tulburare digestivă prin infecţie parenterală; acestea pot exista separat sau pot fi stadii evolutive, transformîndu-se unul în celălalt. În *stadiul I*, tulburarea interesează metabolismul intermediar şi nu are echivalent clinic. În al *II-lea stadiu*, se produce, ca urmare a tulburării metabolismului intermediar, scăderea toleranţei digestive şi a rezistenţei la infecţii, avînd ca echivalent clinic, „disergia". În *stadiul al III-lea* se produc tulburări gastrice manifestate clinic prin anorexie şi vărsături, iar în *stadiul al IV-lea* se produc tulburări importante care duc la digestie insuficientă şi la apariţia unui chim modificat; se ajunge la diaree, cu pierdere de apă şi săruri. În *stadiul al V-lea* pierderile de apă şi săruri duc la tulburări hidroelectrolitice, tulburări metabolice, generale, în funcţie de amploarea cărora tulburarea rămîne în limitele unei diarei acute sau se transformă în „toxicoză" parenterală. Toate aceste consideraţii nu sînt certe, mecanismul intim al producerii diareei parenterale rămînînd încă obscur.

Sindromul colonului iritabil

Este vorba de bolnavi care în primele luni de viaţă au prezentat colici abdominale şi care la vîrsta de 1—3 ani emit zilnic, în orele de veghe, 3—6 scaune diareice cu aspect mucos. Diareea nu este influenţată de dietă; este agravată de factorii de *stress* şi de infecţii, şi se vindecă spontan în jurul vîrstei de 3—4 ani. Altfel, copilul este sănătos şi activ, are apetit bun, nu suferă de nici o boală organică şi se dezvoltă normal. Deşi a fost relatat un reflex gastrocolic particular de activ, *patogenia* rămîne obscură. Anamneza de boală digestivă funcţională şi la alţi membri ai familiei este frecventă.

Terapeutic, interdicţia consumării lichidelor reci şi educaţia pentru deprinderea unei ritmicităţi în folosirea oliţei sau toaletei pot vindeca spectacular această *diaree nespecifică*. Administrarea diiodohidroxichinei 100—600 mg/zi oral, în funcţie de vîrstă, poate aduce beneficii.

TOXICOZA DE EXSICAŢIE

(de cauză digestivă)

Este o consecinţă dramatică a pierderii bruşte, de cauză diversă, mai frecvent digestivă a unei mari cantităţi de apă şi electroliţi, depăşind 10% din greutatea totală a organismului.

Circumstanţe etiologice. Structura hidroelectrolitică a organismului cuprinde două sectoare: intracelular (L.I.C.) şi extracelular (L.E.C.), cu două compartimente: interstiţial şi plasmatic (apă cu schimb rapid = L.E.C.). Apa totală reprezintă 70% din greutatea corpului (50% apă celulară; 15% apă interstiţială; 5% apă plasmatică). Creşterea volumului hidric produce *edeme*; scăderea volumului hidric, *deshidratare*.

Deshidratarea acută se produce cu atît mai frecvent cu cît vîrsta copilului este mai mică. Conţinutul hidric al organismului sugarului este relativ mai mare decît la alte vîrste, dacă raportarea se face la greutatea corporală. Dacă ne referim însă la suprafaţa corpului, nou-născutul (în special) şi sugarul au mai puţină apă disponibilă decît copilul mare şi adultul, pentru că la fiecare kg. corporal sugarul are o suprafaţă de 2,6 ori mai mare. *Rapiditatea mişcărilor* apei este invers proporţională cu vîrsta, *apa extracelulară sau apa de rezervă fiind epuizată de 3—4 ori mai rapid* la sugar decît la adult. Această „hidrolabilitate fiziologică" explică frecvenţa şi gravitatea perturbărilor determinate de deshidratare. *Distrofia, prematuritatea şi diatezele* constituţionale reprezintă alte cauze favorizante.

Cauza determinantă obişnuită este însă *exagerarea* eliminării apei pe una din căile fiziologice de eliminare: *intestinală* (vărsături şi diaree), *cutanată* (transpiraţii abundente), *pulmonară* (polipnee). La acestea se poate adăuga reducerea sau suprimarea aportului prin anorexie, intoleranţă, abolirea deglutiţiei etc.

Consecinţe fiziopatologice. Indiferent de cauză, consecinţa sindromului de deshidratare acută este spolierea hidrică şi electrolitică a organismului. Pentru a rezulta consecinţe grave, pierderea de apă trebuie să fie masivă (peste 10% din greutatea corporală) şi să se producă rapid (24—48 de ore). Concomitent cu apa şi diferenţiat (în funcţie de calea pe care se pierd lichidele) se pierd şi săruri. Pierderile sînt apreciate diferit. Se apreciază că, în funcţie de calea pierderii, pentru fiecare 100 ml de apă se pierd anumite cantităţi de electroliţi (tabelul 63).

TABELUL 63

Pierderi de electroliţi la 100 ml de apă pierdută

Calea pierderii	Electroliţii (mEq)		
	Na	K	Cl
Vărsături	10	2	10
Diaree	6	6	6
Hipertermie	2	2	2

În funcţie de particularităţile spolierii, clinic sînt realizate două tipuri de deshidratare: predominant apoasă şi predominant salină.

Deshidratarea predominant apoasă survine fie prin aport insuficient (anorexie, disfagie, comă cu abolirea reflexului de deglutiţie, restricţie voluntară, neglijenţă), fie prin pierderi excesive de apă aproape pură (perspiraţie cutanată, perspiraţie pulmonară, poliurie insipidă), fie prin consum exagerat (metabolism). Este solicitată puterea de concentrare a rinichiului, dar capacitatea de compensare a rinichiului fiind fiziologic redusă la sugar, se recurge la apa extracelulară. Se produce o *hipertonie extracelulară* (prin scăderea relativă a volumului hidric al acestui sector). Presiunea osmotică din interstiţii creşte, apa din celule trece în spaţiul extracelular, producîndu-se *deshidratare celulară*. Hiperosmolaritatea extracelulară declanşează producerea crescută a ADH. Concomitent se produce retenţia azotată prin scăderea filtrării glomerulare.

Deshidratarea predominant salină se realizează în clinică în unele forme de toxicoză, cu pierderi mari de săruri prin scaune şi vărsături, mucoviscidoză (transpiraţii abundente cu pierdere de Na şi, în special, de Cl), în unele tubulopatii (diabet salin), insuficienţă suprarenală cu pierdere de sare (Debré-Fibiger) prin medicaţie diuretică sau terapie rehidratantă intravenoasă incorecte. Pierderea predominantă a sărurilor are efect asupra sectorului extracelular, care devine hipoton: *hipotonie extracelulară.* Scăderea presiunii osmotice extracelulare determină transferul apei din interstiţii în celule, producînd *hiperhidratare celulară.* Deosebit de grav este faptul că apa extracelulară (interstiţială) se pierde nu numai în afară, ci şi în interior, în propriile celule (se măreşte conţinutul în apă al celulelor pe socoteala interstiţiului şi plasmei). Scăderea volumului plasmatic (hipovolemia) determină hemoconcentrare, creşterea vîscozităţii sîngelui, scăderea debitului cardiac şi a vitezei de circulaţie, prăbuşirea tensiunii arteriale şi colaps. Reducerea filtrării glomerulare prin scăderea fluxului circulator duce la insuficienţă renală funcţională cu oligoanurie, retenţie azotată, acidoză.

Manifestări clinice. Există o simptomatologie clinică condiţionată de lipsa de apă şi electroliţi, comună tuturor formelor şi independentă de cauză şi mecanisme, precum şi unele particularităţi semeiologice induse etiopatogenic, realizînd forma pe care o prezentăm, *toxicoza de exsicaţie, de origine digestivă.*

Debutul. Boala debutează de obicei *brusc,* în plină sănătate, cu alterarea gravă a stării generale şi a faciesului, stare de colaps şi manifestări digestive severe. De multe ori însă tulburările iniţiale sînt precedate de o *fază prodromală,* cu durata de cîteva ore pînă la cîteva zile. Simptomele prodromale trebuie căutate cu atenţie căci pot scăpa atenţiei: sete, stare de agitaţie, modificarea scaunelor, vărsături, schimbarea faciesului. Se va insista în anamneză asupra momentului apariţiei primelor semne şi simptome, în special a scaunelor (număr, aspect) şi vărsăturilor. Existenţa febrei şi a transpiraţiilor, greutatea copilului înainte de îmbolnăvire, temperatura mediului ambiant, cantitatea şi felul lichidelor primite de sugar anterior îmbolnăvirii, existenţa anorexiei sau restricţiilor impuse de anturaj sînt date importante care trebuie culese din anamneză. Se va insista de asemenea asupra stării sugarului în prealabil (distrofie, hipoproteinemie, prematuritate, eventuale tare neurologice).

Perioada de stare este marcată de alterarea rapidă şi profundă a stării generale, vărsături şi scaune diareice, deshidratare intensă, colaps şi tulburări neurologice (torpoare, pînă la comă, convulsii). *Faciesul* este caracteristic: palid, cu discretă cianoză a buzelor şi obrajilor. Faciesul suferă modificări rapide şi izbitoare pe măsură ce deshidratarea se accentuează, luînd aspectul clasic de „facies toxic“. Privirea este fixă, absentă, stranie; ochii sînt înfundaţi în orbite, cu cearcăne albastre, violacee, în jur, cu pupilele miotice. Pleoapele se închid rar, rămînînd întredeschise; clipitul este rar („ochi de păpuşă“). Globii oculari îşi pierd luciul normal, se usucă, prezentînd ulceraţii. Reflexul corneean diminuează, pentru a dispărea în faza terminală. Conjunctivele se acoperă de depozite fuliginoase. Faciesul este anxios, exprimă teamă, trăsăturile feţei sînt crispate; alteori devine imobil „ca o mască“, nasul se subţiază. Obrajii sînt moi, palizi, cenuşii; buzele subţiri, cianotice, uscate. Culoarea cenuşie a feţei contrastează cu cianoza buzelor. Capul este animat de mişcări lente de lateralitate. Iniţial, sugarul este agitat, ţipă; ţipătul are un timbru special, este „dureros“, „spart“, neîncetat. Ulterior (uneori de la început), sugarul este anormal de liniştit, obosit, cu activitate motorie redusă, ţipăt slab, privire vagă. Obnubilaţia devine astfel una dintre cele mai importante semne generale. Copilul, inert, aton, obnubilat este indiferent la tot ce se petrece în jurul său, nu recunoaşte persoanele (dacă vîrsta i-ar permite), nu reacţionează la excitanţi dureroşi. Starea de prostraţie, întreruptă de scurte accese de plîns, este evidentă. *Scăderea ponderală bruscă* este cel mai obiectiv semn clinic de deshidratare. Este brutală, însumînd 400—500 g (sau mai mult) în 24—48 de ore. Procentual atinge sau depăşeşte 10% din greutatea iniţială a sugarului. *Simptomele urinare* (în special oligoanuria), cu azotemie şi acidoză au o mare importanţă. Înregistrarea numărului de micţiuni şi colectarea urinii sînt obligatorii în sindroamele de deshidratare. *Setea vie* (exprimată de sugar prin agitaţie, plîns, „devorarea“ biberonului, dacă i se oferă) este un semn precoce de deshidratare celulară (apare de la o pierdere de 2%). În deshidratarea extracelulară setea lipseşte, sugarul refuzînd biberonul. *Uscăciunea mucoaselor* este semn de deshidratare celulară. Mucoasa bucală este uscată, roşie, aderentă la apăsătorul de limbă, cu depozit lingual alb-cenuşiu. Polipneea o poate accentua (prin evaporare rapidă). În deshidratarea extracelulară, mucoasa bucală este umedă. *Febra* de deshidratare sau de sete poate fi determinată, accentuată sau întreţinută de starea infec-

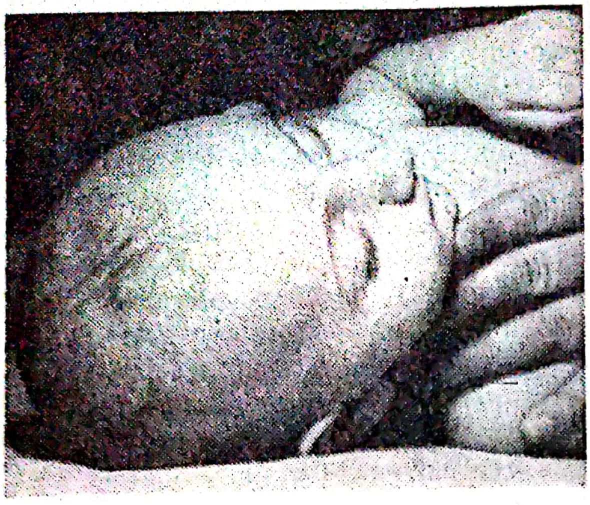


Fig. 92. Toxicoză de exsicaţie. Fontanelă deprimată.

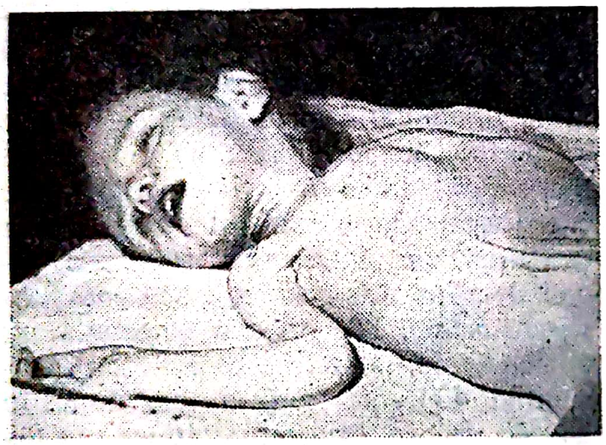


Fig. 93. Toxicoză de exsicaţie. Semne grave de deshidratare; plică cutanată persistentă.

ţioasă. *Deprimarea fontanelei* (fig. 92) (în cazuri grave şi la sugarii mici, asociată cu încălecarea oaselor craniului) poate ţine atît de deshidratarea extracelulară cu reducerea volumului L.C.R. cît şi de deshidratarea celulară (reducerea volumului creierului). *Persistenţa plicii cutanate* (semn „clasic“), (fig. 93): pielea îşi pierde elasticitatea, este „sleită“, uscată, „veştejită“, palidă, cenuşie-cianotică. Plica persistă ca o „cîrpă udă“. Persistenţa plicii este mai evidentă la sugarii cu ţesut adipos redus. Uneori *turgor*-ul poate căpăta o consistenţă păstoasă (sclerem, cu semnificaţie gravă). *Hipotonia şi înfundarea globilor oculari* este consecinţa reducerii umoarei apoase şi deshidratării ţesutului retroorbitar. *Tahicardia, hipotensiunea arterială şi colapsul (şocul)* sînt manifestări cardiovasculare grave. Fenomenele de colaps sînt mai accentuate sau mai precoce în deshidratările cu pierdere mare de săruri (extracelulare), care au răsunet direct asupra sectorului plasmatic. *Simptomele respiratorii:* tahipnee superficială, periodică (Küssmaul: acidoză), „dispnee *sine materia*“, reprezintă mai curînd cauze de deshidratare, fiind condiţionate în special de febră şi acidoză. *Simptomele neurologice* constau iniţial din nelinişte, apoi din apatie şi somnolenţă. Ulterior, pot surveni convulsii sau se instalează coma. Simptomele neurologice survin mai precoce sau sînt mai intense în deshidratările celulare (hipertone, cu hipernatremie), care realizează comă cu hipertonie musculară (redoare, spasme, rigiditate, hipertermie). Hiperhidratarea celulară terapeutică şi edemul cerebral pe care îl determină sînt cauze de convulsii. Hipernatremia severă şi necorectată rapid condiţionează producerea seromului sau hematomului subdural, generînd sechele neurologice. Electroencefalograma este nespecifică: suferinţă cerebrală difuză, unde lente, polimorfe, generalizate, cu predominanţă posterioară. *Simptomele hepatice:* hepatomegalie, perturbarea testelor de disproteinemie, scăderea indicelui de protrombină, hemoragii digestive (contribuie şi leziunile vasculare toxice), steatoză (demonstrată prin puncţie-biopsie sau necropsie), au cauze complexe, deshidratarea reprezentînd numai unul din factorii de producere.

Tulburări biochimice. Natremia (normal, 137—145 mEq/l). *Hiponatremia* indică hipoosmolaritate (clorura de Na fiind dizolvată în lichidele extracelulare), cu excepţia hiperglicemiei şi hiperlipemiei concomitente (ca în acidoza diabetică). Scăderea concentraţiei serice a sodiului poate fi consecinţa scăderii cantităţii de Na extracelular sau creşterii volumului apei extracelulare. Convulsiile reprezintă principala consecinţă clinică. *Hipernatremia (intoxicaţia cu sare)* este mai rară în toxicoză şi traduce o deshidratare hipertonă, consecutivă diareei, cu creşterea globală a cantităţii de sodiu în organism. Principala consecinţă clinică este *coma hipernatremică* sau encefalopatia prin hiperosmolaritate sanguină, adevărată „encefalopatie hemoragică“ provocată de transferul apei din creier în sînge. Apa celulelor cerebrale se reduce în cîteva ore cu 10%. Mărirea concomitentă a compartimentului lichidian cefalorahidian şi vascular explică hemoragiile subdurale, prin distensie (hematoame subdurale), subarahnoidiene şi intracerebrale. Instalarea comei se face progresiv, de obicei fără convulsii, cu rigiditate musculară, semn Babinski prezent, hemoragii ale fundului de ochi, hiperalbuminorahie şi hiperelectrolitemie în L.C.R. *Potasemia* (normal, 4,5—5,3 mEq/l, în medie 5 mEq/l): în toxicoza anhidremică a sugarului (deshidratarea acută de cauză digestivă) există o scădere globală a „capitalului“ potasic. Aproape toată cantitatea de K (98—99%) se află în celule: fracţiunea mică de potasiu extracelular are însă rol extrem de important în funcţia cardiacă şi în transmiterea influxului nervos. În toxicoză, catabolismul crescut duce la eliberarea K, care părăseşte celula, fiind parţial înlocuit de Na^+ şi H^+. Hiperkaliemia extracelulară tranzitorie se rezolvă prin eliminarea renală. La spolierea potasică globală participă eliminarea prin vărsături şi diaree a unor secreţii digestive bogate în K. Dacă global organismul este constant deficitar în potasiu, în toxicoză, kaliemia este variabilă în funcţie de stadiul evolutiv. Iniţial există hipopotasemie cu scăderea K seric sub 4,1 mEq/l (consecinţă a pierderii digestive), trădată clinic de: hipotonie (astenie) musculară, pseudoparalizii, sau paralizii, diminuarea reflexelor, meteorism abdominal cu distensie abdominală mare, pînă la ileus paralitic sau numai constipaţie, atonia vezicii urinare, mărirea inimii (uneori zgomote cardiace de proastă calitate, suflu sistolic, modificări ale frecvenţei pulsului). Modificările ECG sînt caracteristice: alungirea şi subdenivelarea intervalului Q—T, aplatizarea undei T (este inversată cînd K scade sub 2 mEq/l), undă U în D_1, V_3 şi V_4 (încorporată în unda T; poate fi interpretată ca o prelungire a intervalului Q—T). Există riscul morţii subite prin sincopă cardiacă. *Hiperpotasemia* poate surveni într-o fază ulterioară a toxicozei anhidremice, ca urmare a ieşirii potasiului din celule în interstiţii. Este cu atît mai evidentă, cu cît există şi o insuficienţă renală oligoanurică care împiedică eliminarea K şi contraindică temporar (pînă la apariţia unei diureze eficiente) administrarea potasiului în perfuzie. Clinic, se produc: fibrilaţii sau paralizii ale muşchilor scheletici, modificări ale frecvenţei bătăilor inimii, o proastă calitate a zgomotelor cardiace, tulburări ale conştienţei. Tulburările încep să apară la creşterea potasemiei la peste 5,4 mEq/l şi devin foarte severe la cifre de 7—8 mEq/l. Electrocardiografic se notează: creşterea amplitudinii undei T, care devine simetrică şi ascuţită (semn esenţial), alungirea intervalului P—R, turtirea undei P, lărgirea şi deformarea undei rapide QRS (semn de alarmă: precede fibrilaţia ventriculară). După o rehidratare eficientă urmează o nouă fază de hipopotasemie (excesul extracelular se elimină urinar, capacitatea funcţională renală fiind refăcută; o parte din potasiul extracelular începe să fie reintegrat în celule). *Calcemia*: normal 90—110 $mg^0/_{00}$ (în medie 5 mEq/l). *Hipocalcemia* sub 75 $mg^0/_{00}$ este fie preexistentă (la rahitici), fie postacidotică. În forma latentă (tetanie latentă, spasmofilie), se manifestă cu semne de hiperexcitabilitate neuromusculară la excitanţi mecanici sau electrici. Tetania manifestă se traduce prin contracturi şi convulsii. Electrocardiograma indică: intervalul Q—T alungit (alungirea sistolei electrice), segment R—T mărit (aceeaşi semnificaţie), undă T amplă, ascuţită, simetrică. Asocierea hipopotasemiei poate masca semnele electrice.

Hipocalcemia severă poate antrena moartea subită. *Hipomagneziemia* (Mg.normal: 1,5—2 mEq/l): tetanie latentă şi/sau manifestă; contractură musculară. *Hipermagneziemia*: diminuarea reflexelor tendinoase profunde; deprimarea sistemului nervos central *Proteinemia* (normal: 14,1 ± 1,8 mEq/l sau 60—65 $g^0/_{00}$) trădează, atunci cînd este crescută, hemoconcentraţia (eventuala hipoproteinemie existentă falsifică interpretarea). *Hematocritul* (normal, 35—45% la vîrsta de 1—7 luni) reflectă hemoconcentrarea, cînd dă valori crescute peste 50% (anemia falsifică rezultatul). *Tulburările echilibrului acidobazic*. În toxicoza anhidremică digestivă există acidoză metabolică indusă de anioni în plasmă şi interstiţii şi condiţionată de pierderile de baze prin intestin (în special Na), de pierderea relativă a unei cantităţi de Na care trece din interstiţii în celule şi acumularea în lichidul extracelular a anionilor rezultaţi din metabolismul celular incomplet. Semnul clinic precoce este creşterea profunzimii şi ritmului respiraţiei (respiraţia acidotică Küssmaul, dispnee „*sine materia*“), corespunzînd unei scăderi a rezervei alcaline sub 35 vol.CO_2% (pînă la 20 sau chiar 10 vol.) şi scăderii pH-ului sanguin sub 7,30 (7,20—6,80). Conştienţa este tulburată progresiv, pînă la comă. În mod curent, dezechilibrul acidobazic se apreciază biologic prin determinarea pH-ului sangiun. Valoarea pH-ului arată însă numai existenţa acidozei, nu şi cauza ei. Dozarea vol.CO_2% (rezerva alcalină) aduce date suplimentare: scăderea sa, asociată cu pH scăzut indică acidoza metabolică. Dar dozarea CO_2 total în plasmă exprimă, global, atît factorul metabolic, bicarbonatul, cît şi factorul respirator, pCO_2 (normal, 35—43 mmHg). Investigarea modernă a introdus un nou parametru: bicarbonatul standard (B.S.), exprimat în mEq la 38°, la o pCO_2 de 40 mmHg şi în condiţiile unei saturări complete a Hb ($pO_2 =$ 100 mmHg). Valoarea normală este de 22—25 mEq/l. Investigarea acidobazică se face deci, în funcţie de 3 parametri: pH-ul sanguin, pCO_2 şi B.S. Cum aplicarea unei terapii antiacidotice dirijată în funcţie de 3 parametri nu este tocmai uşoară, s-a recurs la un artificiu: excesul de baze (B.E., normal de la —2,3 la +2,3). Se înscrie pe o foaie semilogaritmică atît pCO_2, pH-ul şi B.S., cît şi curba excesului de baze (linia de corecţie a surplusului de baze) (tabelul 64). În acidoza gazoasă, pCO_2 este crescut peste 43 mm Hg. În acidoza metabolică sînt scăzute bicarbonatul standard şi excesul de baze. *Ureea sanguină* este crescută aproape constant (1 $g^0/_{00}$ sau mai mult) ca urmare a insuficienţei renale funcţionale tranzitorii şi a hipercatabolismului proteic.

TABELUL 64

Constante ale echilibrului acido-bazic

	pH	7,35—7,45
Componentă respiratorie	pCO_2	40 mm Hg
Componenta metabolică	B.E.	0—(—4) mEq/l sînge total
	B.T.	45—50 mEq/l plasmă
	B.S.	20—22 mEq/l plasmă
Factori combinaţi (respiratori şi metabolici)	B.A.	19—22 mEq/l plasmă
	CO_2t	21—23 mEq/l plasmă

Examenul sumar de urină notează: albumină, cilindri hialini, şi hematurie microscopică, de asemenea prin insuficienţa renală funcţională, reversibilă.

Tratamentul profilactic. Se poate vorbi de următoarele obiective: aport hidric adecvat, în condiţii normale, şi evitarea pierderilor (profilaxie primară); aport adiţional de apă în deshidratările uşoare, în jur de 5% (profilaxie secundară); evitarea cauzelor.

Rehidratarea şi reechilibrarea. Principalele obiective terapeutice imediate în toxicoza de exsicaţie sînt rehidratarea şi reechilibrarea electrolitică şi acidobazică. Se adaugă şi scoaterea temporară a tubului digestiv din circuitul fiziologic al apei, electroliţilor şi alimentelor (pauza digestivă absolută şi alimentaţia parenterală). *În sindroamele de deshidratare* de cauză parenterală se realizează, în plus, o terapie intensivă prin deschiderea celei mai eficiente căi de acces şi prin posibilitatea injectării pe această cale a unei medicaţii energice. Dacă pierderea de lichide este mai mare de 10% din greutatea corpului, instituirea *perfuziei endovenoase* devine obligatorie. Ori de cîte ori este posibil, se va practica perfuzia pe acul introdus transcutan în venă şi fixat la piele printr-o buclă flexibilă. *Cantitatea de lichide* administrate trebuie să acopere *nevoile*, să înlocuiască *pierderile actuale*, în totalitate sau parţial şi să corecteze într-o oarecare măsură *deficitele preexistente* îmbolnăvirii. Nevoile zilnice (pe kg/corp) de apă, electroliţi, glucoză, proteine şi calorii, în administrare venoasă, sînt înscrise în tabelul 65.

TABELUL 65

Nevoi parenterale de apă, electroliţi, glucoză, proteine şi calorii

Nevoi/kg.corp/zi		Forma de administrare
Apă	80—100 ml	Glucoză, soluţie 5 sau 10%
Na	1—2 mEq	NaCl 5.8% (1 ml = 1 mEq)
		NaCl 0.9% (6.5 ml = 1 mEq)
K	1 mEq	KCl 7.5% (1 ml= 1 mEq)
Cl	2 mEq	NaCl 5.8% şi KCl 7.5%
Ca	1 mEq	Ca gluconic 10% (1 ml = 0.5 mEq)
Glucoză	8—10 g	Glucoză 10% (80—100 ml)
Proteine	1 g	Hidrolizat de proteină 5% (20 ml = 1 g)
Calorii	20—40	Glucoză 5% (10 ml = 2 cal.)
		Glucoză 10% (10 ml = 4 cal.)
		Aminosteril 5% cu 5% sorbitol (10 ml= 4 cal)

În primul sfert de oră, administrăm în perfuzie soluţie de bicarbonat de sodiu $14^0/_{00}$, sau $42^0/_{00}$, un succedaneu de plasmă (plasmaexpander) sau plasmă (sînge în caz de anemie), atîţia ml/kg. corp cît este procentul pierderii (10 sau 15) de înmulţit cu greutatea corporală (kg). Această procedură este obligatorie în caz de şoc sau colaps. În următoarele 4 ore ne propunem să refacem o jumătate din pierderile acute. La sugarul luat ca exemplu (cu 10% pierderi acute), se administrează 50 ml/kg.corp soluţie de glucoză 10%, la care se adaugă 3 ml/kg.corp soluţie NaCl 5,8% sau 3 ml/kg.corp soluţie $NaHCO_3$ 8,4% dacă există semne clinice certe sau semne biologice dovedite de acidoză (bicarbonatul de sodiu se perfuzează separat după prealabila diluare 1:3).

În ultimele 20 de ore se administrează soluţie de glucoză 5% (70 ml/kg.corp), soluţie NaCl 5,8% (2 ml/kg.corp), Ca gluconic 10% (2 ml/kg.corp) şi Aminofusin sau altă soluţie de aminoacizi 5% (20 ml/kg.corp). În ziua a doua de perfuzie sînt vizate, de asemenea, acoperirea nevoilor pe 24 de ore şi recuperarea celeilalte jumătăţi a pierderilor. În acest scop este indicată administrarea (continuă şi egal repartizată, în această zi) a următoarelor soluţii: glucoză 5% (100—120 ml/kg.corp/zi), NaCl 5,8% (5 ml/kg. corp/zi), dacă nu se mai administrează bicarbonat de sodiu şi 1—3 ml/kg. corp/zi, dacă se administrează concomitent şi bicarbonat de sodiu; calciu gluconic 10% (2 ml/kg.corp/zi), KCl 7,5%, (2—4 ml/kg.corp/zi), dacă există hipopotasemie şi diureza a fost restabilită; $NaHCO_3$ 8,4% (2—4 ml/kg.corp/zi), dacă există acidoză şi Aminofusin (20—50 ml/kg.corp/zi). Cantitatea totală de lichide în a II-a zi de perfuzie va fi de 140—150 ml/kg.corp.

În ziua a III-a şi următoarele, se asigură, în mod obişnuit, numai nevoile: 60—70 ml/kg.corp/zi glucoză 5%; 1—2 ml/kg.corp/zi NaCl 5,8%; 2 ml/kg. corp/zi calciu gluconic 10%; 1 ml/kg. corp/zi KCl 7,5% sau mai mult, dacă ionograma indică, 20—30 ml/kg.corp/zi

Aminofusin (Aminomel). Din ziua a III-a se completează aportul venos cu aportul oral sau chiar se suprimă perfuzia şi se trece la alimentaţia orală progresivă (v. Diareea). Aportul hidric venos total nu va depăşi, oricum, începînd cu ziua a III-a, 80—100 ml/kg.corp/zi.

Dacă sugarul *nu prezintă* stare de şoc sau colaps, se poate efectua din prima zi perfuzie continuă (cu ritm constant).

Rehidratarea dirijată. Se începe cu rehidratare „standard". Ulterior, terapia se conduce după rezultatele ionogramei şi Astrup, procedîndu-se astfel. Se calculează mai întîi *volumul de apă al organismului*, făcînd produsul dintre greutatea (kg) şi procentul de apă la vîrsta respectivă şi împărţind la 100. Se determimă *ionograma plasmatică* (mEq/l) dozîndu-se cantităţile de Na, K şi HCO_3. Cifrele obţinute se scad din valorile medii normale şi se află deficitul (mEq/l) pentru fiecare ion determinat. Acest deficit se înmulţeşte cu volumul total de apă al organismului, aflîndu-se deficitul global. Se calculează apoi cantitatea de apă de perfuzat pe 24 de ore: 150 ml/kg.corp/zi × Gr.în kg. La această cantitate de apă se adaugă electroliţii deficitari, cunoscînd conţinutul în electroliţi al soluţiilor folosite.

Folosind formula: Cd — Ca × fd × G (în kg.) = mEq de administrat, valoarea lui *fd* va fi de 0,6—0,7. Corectarea hiponatremiei poate fi realizată cu 5—6 mEq/kg în timp de 1—4 ore; o doză de 12 ml/kg.corp din soluţie NaCl 3% (M : 2) măreşte concentraţia serică a sodiului cu aproximativ 10 mEq/l. Hipernatremia de supradozare este periculoasă. Se va întrerupe administrarea Na şi se va elimina excesul prin continuarea perfuziei cu soluţie glucozată şi adaos de K şi Ca. La nevoie se face dializă peritoneală prin care pot fi îndepărtate mari cantităţi de sodiu.

Necesarul de bicarbonat (mEq) soluţie $NaHCO_3$ 8,4% se calculează astfel: cifra normală minus cifra aflată la bolnav, de înmulţit cu greutatea (kg.) şi cu 0,2 (de exemplu: 25—15 × 5 × 0,2 = 10 mEq).

Corectarea acidozei în funcţie de excesul de baze (B.E.) se face astfel: deficitul B.E. (mEq) × greutatea sugarului (kg.) × 0,3 = o cantitate de bicarbonat de sodiu necesară corectării (mEq).

Corectarea acidozei cu THAM soluţie 3,6% (0,3 M) se face după formula: B.E. (mEq) × greutatea : 2 = cantitatea de soluţie (ml) THAM 3,6% necesară (exemplu: pentru un B.E. de 12 mEq şi o greutate de 5 kg, cantitatea de THAM = 30 ml).

Cantitatea de bicarbonat de sodiu care trebuie administrată mai poate fi calculată după formula: C_d — C_a × fd × greutatea (kg) = mEq primiţi (de administrat) în care C_d este cantitatea de bicarbonat dorită, C_a cantitatea actuală, dozată ionografic, iar *fd* este factorul de distribuţie, este aproximat pentru bicarbonatul de sodiu la 1/2—6/10 din greutatea corpului. Prin acest calcul, 0,5 ml/kg. corp soluţie molară de bicarbonat de sodiu (8,4%) realizează un spor al concentraţiei serice a bicarbonatului cu 1 mEq/l.

Tratamentul etiologic. Se referă la *terapia antiinfecţioasă* (v. Tratamentul bolilor diareice acute). Antibioticele vor fi administrate în perfuzie şi /sau oral (pe sondă).

SINDROMUL DE MALABSORBŢIE

Cele mai multe boli care determină malabsorbţie implică intestinul subţire micşorîndu-i, sub o anumită limită, lungimea, suprafaţa funcţională eficientă sau activitatea enzimatică. Anomaliile anatomice şi/sau prin afectarea motilităţii şi interferarea mixării alimentelor cu secreţiile pancreatice, biliare şi intestinale precum şi modificarea florei intestinale pot determina malabsorbţie. Acelaşi efect pot avea afectarea circulaţiei portale, anoxia, anomaliile limfatice, tulburările funcţionale pancreatice şi biliare, deficitul de dizaharidază, a-beta-lipoproteinemia, malnutriţia, bolile endocrine, deficienţele imune, factorii emoţionali (deprivaţia maternă) şi alţii.

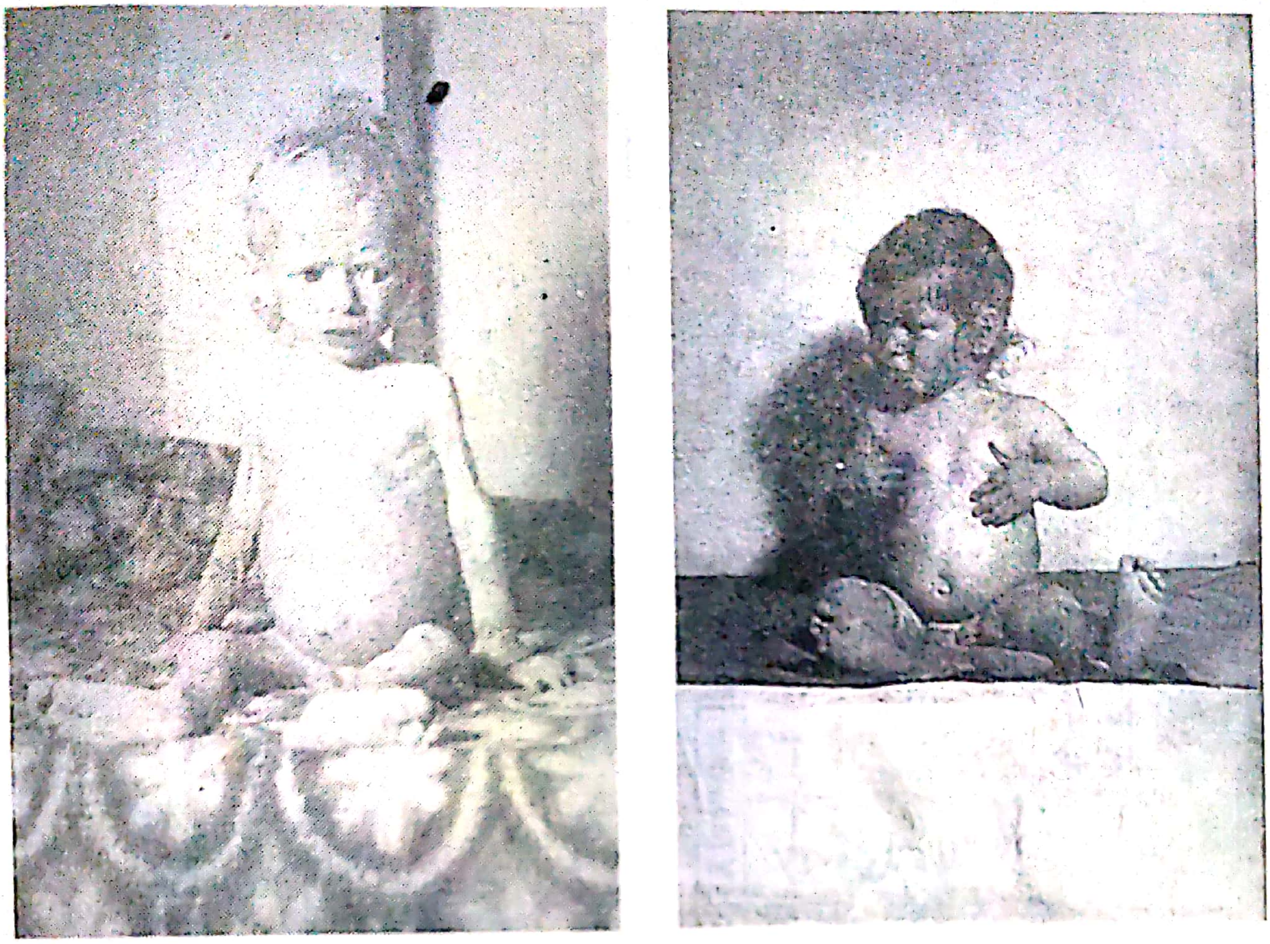


Fig. 94. Sindrom de malabsorbţie; aspect clinic. A — Înainte de tratament; B — După tratament.

Clinic, suspiciunea existenţei unui sindrom de malabsorbţie există atunci cînd un copil mai mic de 3 ani prezintă de mai multe luni scaune abundente, apoase sau grase (steatoree). Pe baza examenului scaunelor poate fi alcătuită următoarea schemă de diagnostic (fig. 95).

Clasificarea sindromului de malabsorbţie este schiţată în tabelul 66.

Anamnestic ne vom informa asupra: debutului, secvenţei (cronologiei) apariţiei tulburărilor, cantităţii de alimente ingerate zilnic. Relaţia dintre introducerea unor alimente şi apariţia unor simptome, greutatea corporală la data examinării şi, eventual, în evoluţie au importanţă deosebită. O atenţie deosebită va fi acordată de asemenea examenului macroscopic al scaunelor (scaune grase, abundente, moi, deschise la culoare, cu miros rînced şi, eventual, cu mucus şi sînge, în unele cazuri). Observarea scaunelor este indispensabilă, dar simptomele (sau semnele) gastrointestinale (diaree, vărsături, anorexie, meteorism abdominal) nu sînt constant prezente şi tulburările nu implică totdeauna tractul gastrointestinal. Unele aspecte fizice pot fi, de asemenea, sugestive (abdomenul mare şi fesele emaciate în boala celiacă, de exemplu). Se va proceda de asemenea la efectuarea *testelor pentru malabsorbţie* şi, dacă este cazul, *biopsiei* din mucoasa intestinului subţire.

Testele pentru malabsorbţia grăsimilor. Cel mai bun indicator al steatoreei este *determinarea chimică cantitativă a grăsimilor* în materiile fecale colectate timp de 3—6 zile în condiţiile unui aport adecvat de grăsimi, cu 2 zile înainte şi în timpul colectării. *Coloraţia Sudan* pentru grăsimile din fecale „confirmă ce poate fi observat cu privirea şi mirosul". O coloraţie Sudan negativă nu exclude steatoreea. *Nivelul scăzut al caro-*

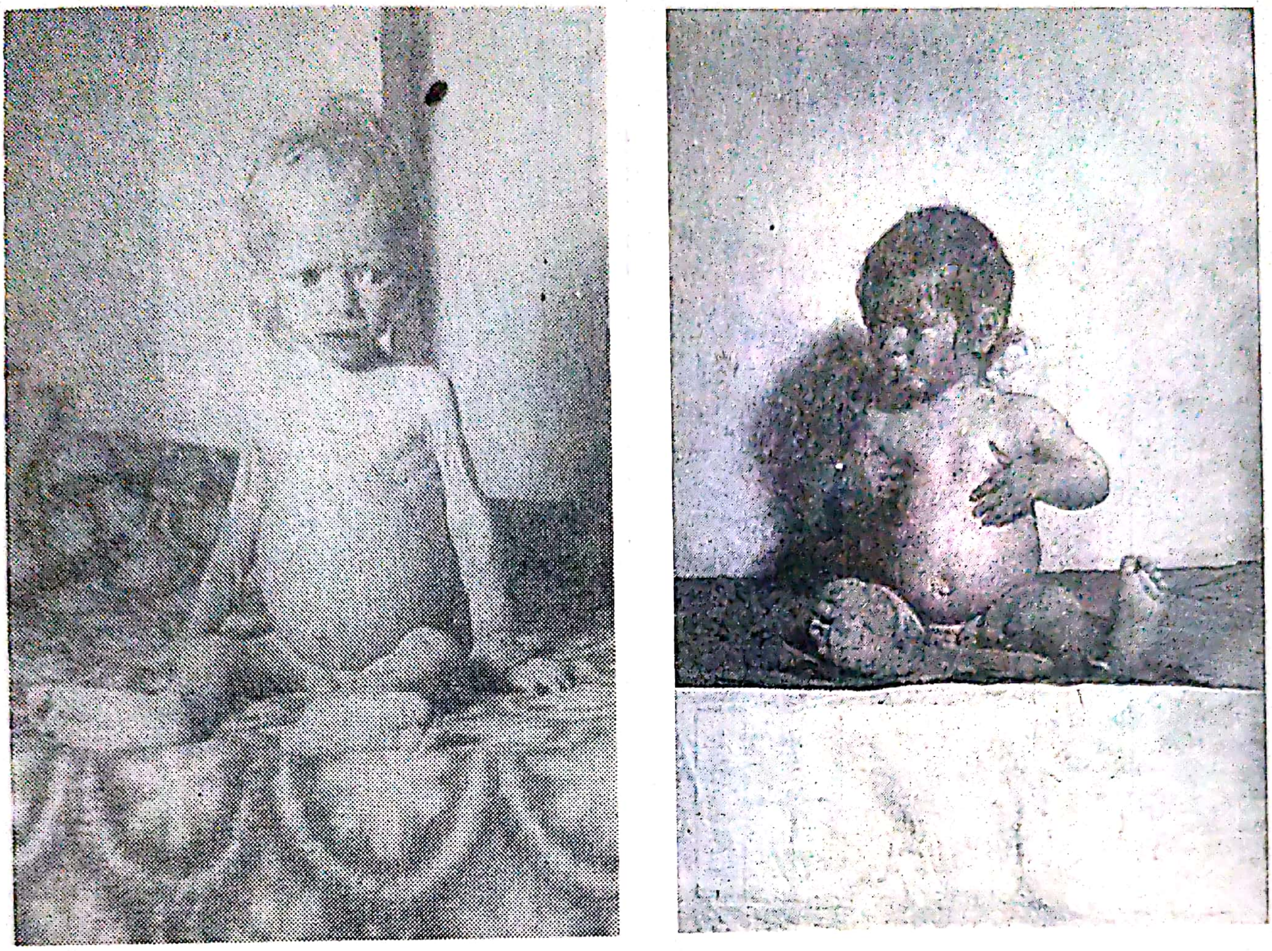


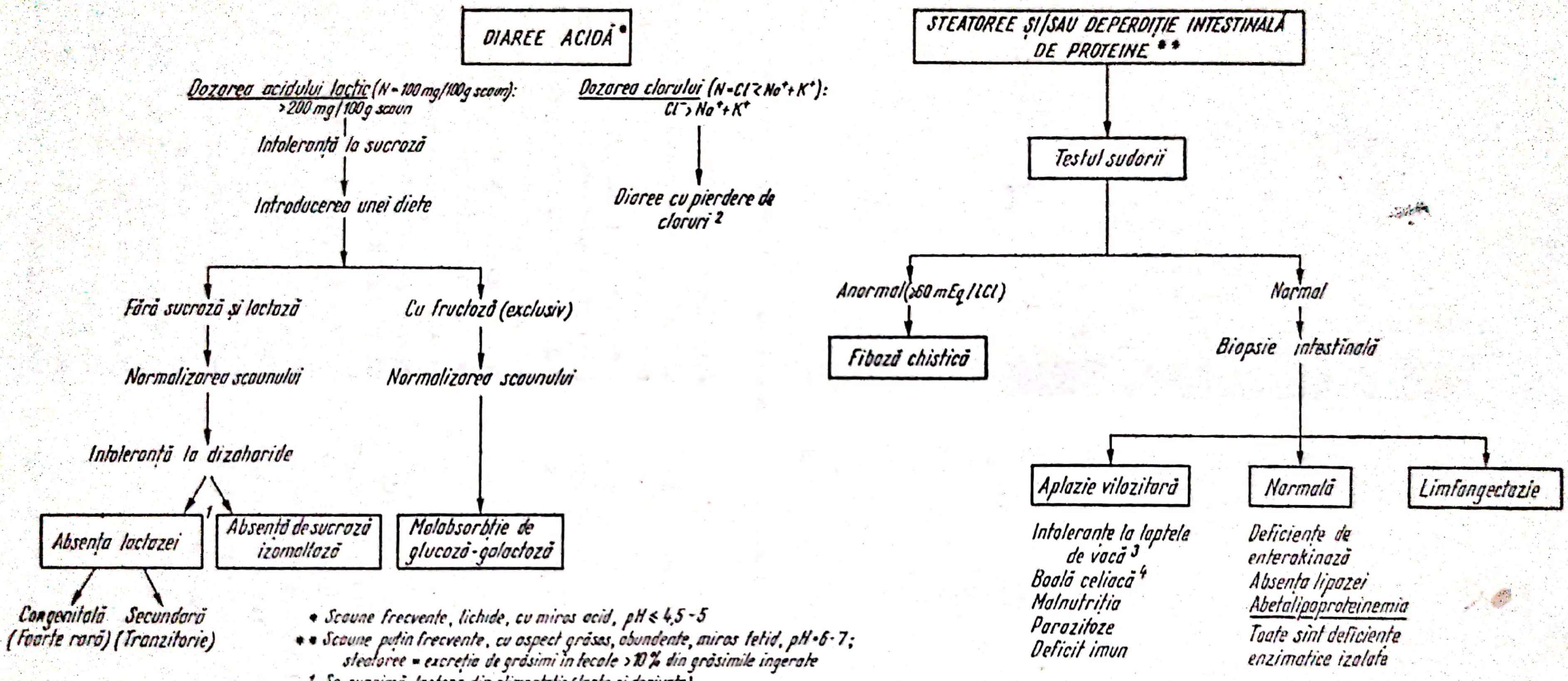
Fig. 94. Sindrom de malabsorbţie; aspect clinic. A — Înainte de tratament; B — După tratament.

Clinic, suspiciunea existenţei unui sindrom de malabsorbţie există atunci cînd un copil mai mic de 3 ani prezintă de mai multe luni scaune abundente, apoase sau grase (steatoree). Pe baza examenului scaunelor poate fi alcătuită următoarea schemă de diagnostic (fig. 95).

Clasificarea sindromului de malabsorbţie este schiţată în tabelul 66.

Anamnestic ne vom informa asupra: debutului, secvenţei (cronologiei) apariţiei tulburărilor, cantităţii de alimente ingerate zilnic. Relaţia dintre introducerea unor alimente şi apariţia unor simptome, greutatea corporală la data examinării şi, eventual, în evoluţie au importanţă deosebită. O atenţie deosebită va fi acordată de asemenea examenului macroscopic al scaunelor (scaune grase, abundente, moi, deschise la culoare, cu miros rînced şi, eventual, cu mucus şi sînge, în unele cazuri). Observarea scaunelor este indispensabilă, dar simptomele (sau semnele) gastrointestinale (diaree, vărsături, anorexie, meteorism abdominal) nu sînt constant prezente şi tulburările nu implică totdeauna tractul gastrointestinal. Unele aspecte fizice pot fi, de asemenea, sugestive (abdomenul mare şi fesele emaciate în boala celiacă, de exemplu). Se va proceda de asemenea la efectuarea *testelor pentru malabsorbţie* şi, dacă este cazul, *biopsiei* din mucoasa intestinului subţire.

Testele pentru malabsorbţia grăsimilor. Cel mai bun indicator al steatoreei este *determinarea chimică cantitativă a grăsimilor* în materiile fecale colectate timp de 3—6 zile în condiţiile unui aport adecvat de grăsimi, cu 2 zile înainte şi în timpul colectării. *Coloraţia Sudan* pentru grăsimile din fecale „confirmă ce poate fi observat cu privirea şi mirosul". O coloraţie Sudan negativă nu exclude steatoreea. *Nivelul scăzut al caro-*


DIAREE ACIDĂ *
Dozarea acidului lactic (N = 100 mg/100 g scaun): > 200 mg/100 g scaun
Intoleranță la sucroză
Introducerea unei diete
Fără sucroză și lactoză
Cu fructoză (exclusiv)
Normalizarea scaunului
Normalizarea scaunului
Intoleranță la dizaharide
1
Absența lactazei
Absență de sucroză izomaltază
Malabsorbție de glucoză-galactoză
Congenitală (Foarte rară)
Secundară (Tranzitorie)
Dozarea clorului (N = Cl < Na+ + K+): Cl- > Na+ + K+
Diaree cu pierdere de cloruri 2
STEATOREE ȘI/SAU DEPERDIȚIE INTESTINALĂ DE PROTEINE **
Testul sudorii
Anormal (≥60 mEq/l Cl)
Normal
Fibroză chistică
Biopsie intestinală
Aplazie vilozitară
Normală
Limfangectazie
Intolerante la laptele de vacă 3
Boală celiacă 4
Malnutriția
Parazitoze
Deficit imun
Deficiențe de enterokinază
Absența lipazei
Abetalipoproteinemia
Toate sînt deficiențe enzimatice izolate

* Scaune frecvente, lichide, cu miros acid, pH ≤ 4,5–5

** Scaune puțin frecvente, cu aspect grăsos, abundente, miros fetid, pH = 6–7; steatoree = excreția de grăsimi în fecale > 10% din grăsimile ingerate

1. Se suprimă lactoza din alimentație (lapte și derivate)
2. Boală ereditară: diaree acidă, alcaloză metabolică, hipocloremie, hipopotasemie, evoluție cronică
3. Lactoglobulina; se înlocuiește laptele de vacă cu preparate de soia
4. Intoleranță la glutenul (gliadina) din făinoase

Fig. 95. Schemă de diagnostic în unele sindroame de malabsorbție prin examinarea scaunelor (după H. Dorchy și H. Loeb)

tenului seric se întîlnește la malnutriți și la cei cu aport redus de vegetale verzi, de aceea nu este un test valoros la sugar. *D-xiloza* (hidrat de carbon) este folosită ca test pentru diferențierea steatoreei ținînd de mucoasa intestinală de cea de lumen (dacă această pentoză nu este absorbită, există o tulburare a activității celulelor intestinale din porțiunea proximală a intestinului subțire). Testul excreției la 5 ore a D-xilozei este superior celui al absorbției, dar se practică dificil la sugar și copilul mic, fiind necesară și o funcție renală bună precum și lipsa ascitei. Se mai folosesc ca teste de absorbție a grăsimilor *turbiditatea serică postprandială*, *absorbția lipiodolului*, nivelul colesterolului seric și timpul de protrombină.

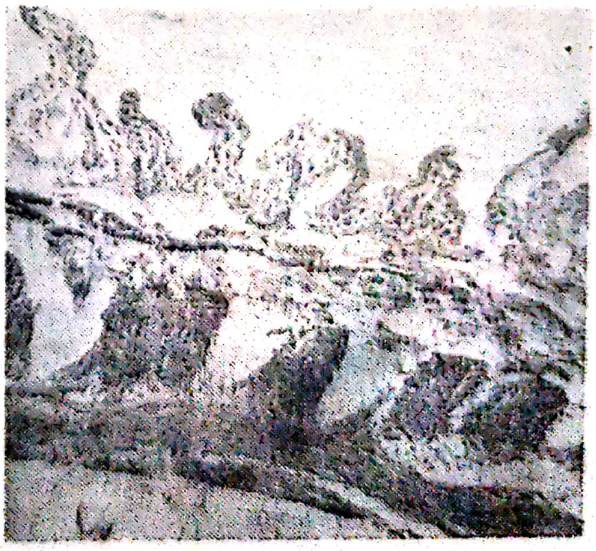
Teste pentru malabsorbția hidraților de carbon. Cel mai uzual este *pH-ul scaunului* (se determină în scaunul proaspăt și neamestecat cu urină). Un pH sub 6 este considerat anormal. Prezența în fecale a *substanțelor reducătoare* în cantitate de peste 0,25% și a *glucozei* este considerată anormală.

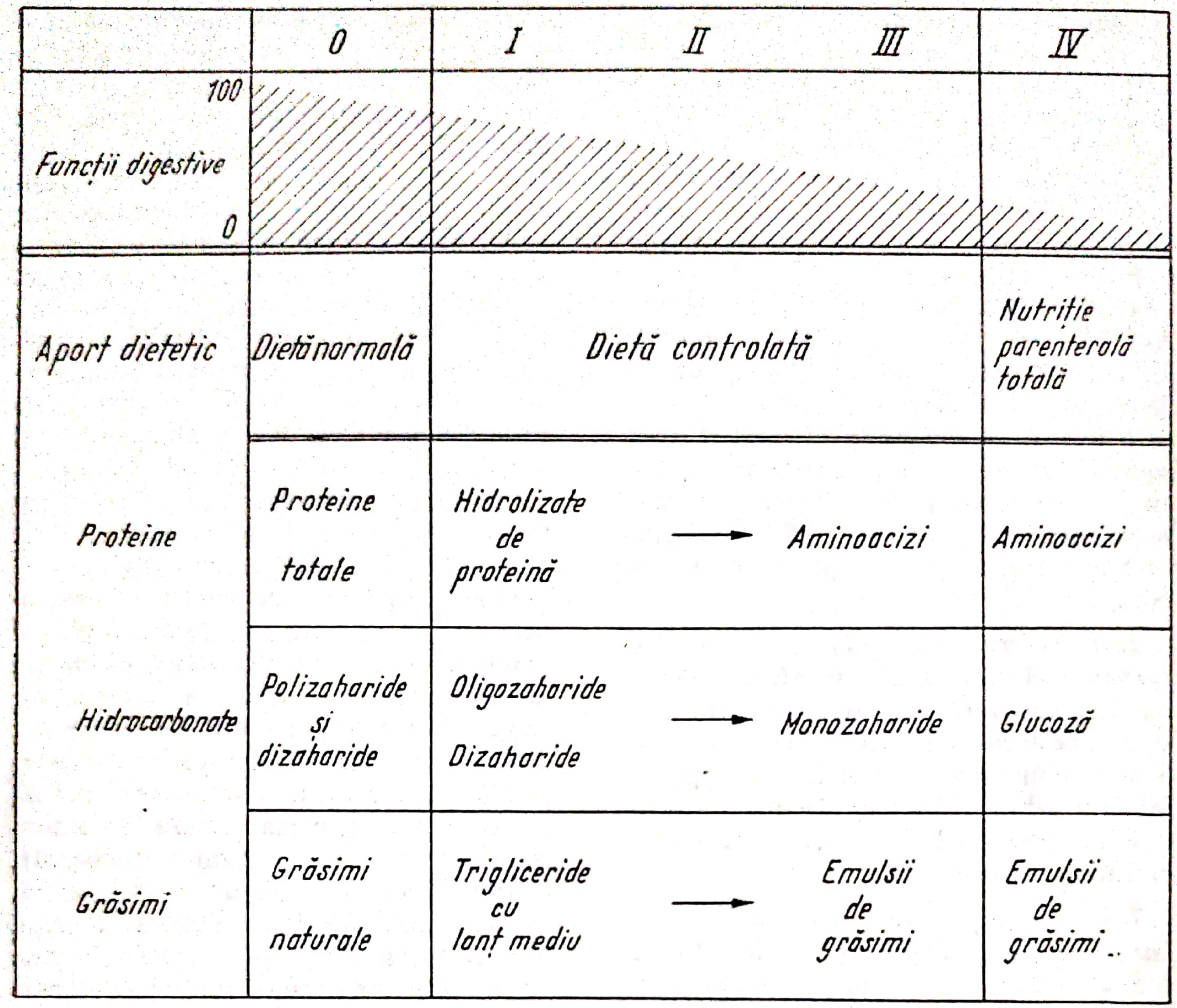
Testele specifice de toleranță la dizaharide (lactoză 2 g/Kg.corp în diluție 1:5 introdusă cu sonda în stomac în 15 minute sau sucroză 2 g/Kg.corp) sînt valoroase. Se consideră normală creșterea cu 20 mg la 100 ml sînge venos sau capilar a glucozei determinate la fiecare jumătate de oră timp de 2 ore în cazul testului toleranței la lactoză. Pentru sucroză este normală creșterea glucozei sanguine cu 40 mg%. Testul absorbției dizaharidelor este, de asemenea, valoros. Un bun diagnostic al toleranței la dizaharide se face prin *biopsia intestinală*. Testele de toleranță pentru monozaharide (glucoză sau galactoză, cîte 1g/Kg.corp) se folosesc, de asemenea.

Testele pentru aprecierea malabsorbției proteinelor nu sînt precise. Dacă malabsorbția proteinelor se asociază cu steatoreea, eliminarea grăsimilor maschează enteropatia pierderii de proteine. Pierderile intestinale de proteine pot fi apreciate prin injectarea i.v. a unei *substanțe radioactive* (serum-albumină marcată cu ^{51}Cr) și prin determinarea radioactivității în scaun. Nu există teste specifice pentru insuficiența pancreatică sau acestea sînt dificil de efectuat. Indirect, se poate face un diagnostic de insuficiență pancreatică, adăugînd suplimentar enzime pancreatice la dietă și cîntărind bolnavul săptămînal, timp de o lună. O creștere suplimentară în greutate va fi urmată de întreruperea administrării și recîntărirea bolnavului. Scăderea ponderală atestă disfuncția pancreatică. Se mai practică electroforeza proteinelor serice și determinarea azotului fecal. *Absorbția acidului folic* și a vitaminei B_{12} este evaluată prin testul Schilling și nivelul seric al acidului folic și vitaminei B_{12}.

Dintre celelalte teste pentru malabsorbție cităm: examenul *bacteriologic* al scaunelor și sucului duodenal; examenul *radiologic* baritat, serial, al intestinului subțire în totalitate; testul *sudorii* pentru dozarea clorurilor; evaluarea funcției *pancreatice* (cantitatea, vîscozitatea, pH-ul, bicarbonatul, tripsina, lipaza și activitatea amilazei din aspiratul duodenal); testele funcționale *hepatice* (bilirubină, transaminaze, fosfataze alcaline, excreția bromsulfoftaleinei); *alte teste*: biopsie *per orală* a intestinului subțire și biopsie rectală; imunoglobulinele, electroforeza

Fig. 96. Atrofie vilozitară într-un sindrom de malabsorbție. Intestin subțire: vilozități reduse de volum, cu aplatizarea epiteliului cilindric și a celui glandular (D. Pietraru).





	0	I	II	III	IV
Aport dietetic	Dietă normală	Dietă controlată			Nutriție parenterală totală
Proteine	Proteine totale	Hidrolizate de proteină	→	Aminoacizi	Aminoacizi
Hidrocarbonate	Polizaharide și dizaharide	Oligozaharide Dizaharide	→	Monozaharide	Glucoză
Grăsimi	Grăsimi naturale	Trigliceride cu lanț mediu	→	Emulsii de grăsimi	Emulsii de grăsimi

LEGENDĂ: *0 = normal*
I-IV= grade de alterare a funcției digestive

Fig. 97. Schemă de terapie nutrițională, după gradul de alterare a funcțiilor digestive (după R. W. Winters).

lipoproteinelor, catecolaminele urinare, testele funcționale endocrine.

Entitățile care compun sindromul de malabsorbție sînt redate în tabelul 66.

TABELUL 66

Sindromul de malabsorbție — Clasificare

I. *Tulburări intraluminale intestinale (digestie inadecvată)*
   - a. Insuficiență pancreatică exocrină: fibroza chistică a pancreasului; sindromul Schwachmann
   - b. Deficiență de enterochinază
   - c. Metabolism alterat al sărurilor biliare
   - d. Sindromul intestinului scurt
   - e. Sindromul stazei intestinale
   - f. Hipersecreție acidă
   - g. Rezecție gastrică

II. *Tulburări de transport ale celulelor mucoase intestinale*
   - A. *Nespecifice (malabsorbție generalizată)*
     - a. Boală celiacă
     - b. Sprue tropical
     - c. Medicamente

TABELUL 66 (continuare)

    d. Infiltrație a mucoasei (paraziți, bacterii, neoplasm, amiloid).
    e. Tulburări circulatorii (ischemie, insuficiență cardiacă congestivă)
    f. Boli de piele
    g. Radiație
  B. *Specifice (malabsorbție selectivă)*
    a. A-beta-lipoproteinemia
    b. Defecte specifice de transport al aminoacizilor
    c. Malabsorbție specifică a vitaminelor și mineralelor
    d. Deficiența de dizaharidază
    e. Defect de transport al monozaharidelor
III. *Tulburări ale transportului intestinal limfatic*
  a. Boala limfatică primară
  b. Boala Whipple
  c. Circulație tulburată secundar
IV *Tulburări produse de factori multipli*
  a. Malnutriție
  b. Invazie bacteriană
  c. Enteropatie cu pierdere de proteine
  d. Intoleranță la hidrocarbonate în boala diareică
  e. Aspirare masivă de apă
V. *Tulburări neclasificate*
  a. Hipogammaglobulinemii
  b. Endocrinopatii
  c. Ganglioneurom
  d. Hipersensibilitate la proteinele laptelui de vacă

Fibroza chistică (C/F) *

Fibroza chistică este o disfuncție generală a glandelor exocrine, transmisă autosomal-recesiv; se caracterizează prin secreții anormale ale glandelor mucoase, în timp ce secrețiile glandelor seroase au un conținut crescut în clor și sodiu.

C/F nu este numai o boală a pancreasului; pancreasul este doar un organ frecvent implicat, în cadrul afectării generale a glandelor cu secreție externă. Denumirea de fibroză chistică a pancreasului se păstrează numai prin tradiție, pentru că suferința pancreatică a fost prima care a atras atenția celor care au descris boala în al 4-lea deceniu al secolului nostru. Unii autori o denumesc „mucoviscidoză“ pentru a sublinia suferința glandelor producătoare de mucus.

Frecvență. C/F este una dintre cele mai frecvente boli genetice. Homozigoții au toate trăsăturile bolii, în timp ce heterozigoții sînt fenotipic normali. Se estimează că la fiecare 2 000 de născuți vii se naște un bolnav, în timp ce numărul heterozigoților pentru tară atinge 5% din populația generală. Nu există pînă în prezent nici o metodă satisfăcătoare pentru identificarea heterozigoților.

Patogenia nu este lămurită pentru că nu s-a putut încă demonstra existența unor cauze care să explice anomalia secretorie a tuturor glandelor exocrine. Defectul se situează probabil la nivel celular și se poate conta pe existența unui ipotetic „factor al fibrozei chistice“, care induce anomalia chimică a secrețiilor. Sînt indicii care pledează pentru o deficiență enzimatică responsabilă de inabilitatea inactivării unor molecule normal produse, acestea avînd efecte deletorii probabile dacă rămîn inactivate. *Glandele mucoase* produc un mucus anormal, acid, cu conținut scăzut în apă și clorură de sodiu și conținut crescut în Ca, proteine și mai ales glicoproteine. Se remarcă modificarea raportului între fucoză și acid sialic. Prin precipitarea complexelor Ca-proteină se produce obstrucția canalelor glandulare. Majoritatea manifestărilor clinice rezultă din secreția acestui mucus anormal, care duce la obstrucția bronșiilor și bronșiolelor, canalelor pancreatice, canaliculelor biliare și tubilor seminiferi. *Glandele seroase* (salivare și sudoripare) nu prezintă nici o anomalie morfologică ci numai una funcțională. Secrețiile lor conțin o cantitate crescută de clor și sodiu. Volumul sudației este normal, numai conținutul în electroliți este crescut. Dacă bolnavul nu transpiră excesiv, ionograma rămîne normală. Copiii afectați (spre deosebire de cei sănătoși) nu-și pot conserva electroliții sudorali în situații de *stress* (restricție alimentară, sudorație excesivă în caz de febră sau temperatură ambiantă ridicată). Conținutul crescut în clor s-ar datora unei reabsorbții defectuoase a ionului la nivelul zonei proximale a canalului excretor. Nu s-a stabilit încă nici o relație între anomalia mucusului și anomalia sudorală. În anul 1967 Spock a evidențiat la bolnavi (dar și la heterozigoți) prezența unui *factor seric* (euglobulină) care *in vitro* produce diskinezie biliară. „Factorul Spock“ a fost demonstrat și în alte boli (celiachie, bronșită astmatiformă, lupus) avînd astfel valoare limitată în depistarea heterozigoților.

---

* C/F = Cystic fibrosis-prescurtare frecventă în literatura de specialitate.

Anatomie patologică. Aspectul histopatologic este variabil, deoarece evoluția leziunilor este progresivă. La *plămîn* se constată hiperplazia glandelor mucoase ale bronșiilor, hipertrofia și hipercrinia epiteliului bronșic. În lumen se întîlnește mucus abundent, PAS pozitiv. Alături de aceste leziuni „specifice“ se mai pot vedea infiltrate inflamatorii, tulburări de ventilație (hiperinflație sau atelectazie) iar în procesele avansate bronșectazie, fibroză peribronșică. La *pancreas* (fig. 98) se întîlnesc dilatații variabile, uneori cu aspect chistic ale căilor și canalelor excretorii. În lumenul acestora se produc dopuri de mucus acidofil. Țesutul conjunctiv interlobular este proliferat, cu aspect de fibroză sistematizată. Aspectul microscopic al organului a dat denumirea bolii de „fibroză chistică a pancreasului“. La *ficat* a fost descrisă ca „specifică“ ciroza biliară focală (Bodian). În spațiile porte sînt canalicule numeroase, cu lumenul dilatat, avînd în interior trombi cu reacția PAS pozitivă. S-au descris și cazuri de colestază prin dopuri de mucus acidofil la nivelul canalelor hepatice sau chiar în coledoc. *Glandele sudoripare și salivare* nu au modificări la microscopul optic sau electronic.

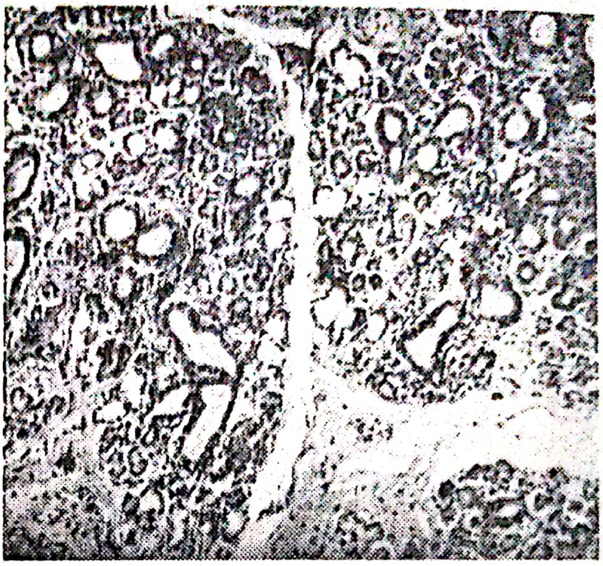


Fig. 98. Fibroză chistică. Aspectul microscopic al pancreasului. (Sp. Popescu-Micloșanu).

Examen clinic. Manifestările respiratorii domină tabloul clinic fiind prezente la toți bolnavii. Apar la interval variabil (săptămîni, luni sau ani) față de momentul nașterii. Datorită secreției mucusului anormal, prima leziune este obstructivă. Mucusul abundent modifică și mișcările cililor, care nu-și mai pot exercita funcția lor de curățire a bronșiilor. Secreția mucoasă cu vîscozitate excesivă se comportă ca o valvă, permițînd inspirul și îngreunînd expirul. Pe măsură ce obstrucția bronșiolelor progresează, o cantitate tot mai mare de aer este blocată în plămîn și respirațiile devin tot mai laborioase; eliminarea aerului se face cu dificultate, expirul devine lungit și șuierător. Crește diametrul antero-posterior al toracelui, exprimînd suprainflația de tip obstructiv. Alături de tulburări ventilatorii, cu hiperinflație apar și tulburări de tip atelectatic (dopurile de mucus obstruează complet una sau mai multe ramificații bronșice). Stagnarea secrețiilor constituie un bun mediu de cultură pentru flora microbiană (mai frecvent stafilococul și *Pseudomonas*). Infecția cu piocianic face ca mucusul să fie mai vîscos și mai abundent. Se crede că infecția cu stafilococ are aceeași importanță pentru bolnavul cu C/F ca infecția cu streptococ pentru bolnavul reumatic. Infecția stimulează hipersecreția de mucus și crește obstrucţia bronşică, agravînd leziunile existente. Se naşte astfel un cerc vicios: obstrucţia şi tulburarea mecanismului de curăţire a bronşiilor conduc la infecţie, care la rîndul ei agravează obstrucţia. La început procesul poate fi reversibil. Cu timpul se instalează leziuni morfologice de tip bronşită cronică, bronşiectazie, fibroză peribronşică. Cavităţile ectatice servesc ca rezervor de infecţie şi nu mai pot fi asanate. Se produce boala pulmonară cronică progresivă. Diskinezia ventilatorie este urmată de tulburări de perfuzie alveolară; scade capacitatea vitală. Rezultă acidoză şi hipercarbie. Se dezvoltă unghii „în sticlă de ceasornic". Boala pulmonară cronică domină în acest moment nu numai simptomatologia ci şi prognosticul. C/F este cea mai frecventă cauză de boală pulmonară cronică netuberculoasă la copil.

Cel mai precoce semn respirator (apare din primele luni) este tusea uscată. Cu timpul devine frecventă, spasmodică, moniliformă. Se instalează *wheezing*, creşte ritmul respirator. Apar repetate bronşite cu caracter astmatiform, foarte rezistente la tratament. Infecţiile pulmonare recurente reprezintă un semn sugestiv pentru boală. Leziunile au o evoluţie în trepte. Suprainflaţia de tip obstructiv poate conduce la apariţia de bule uriaşe, care se pot rupe cu ocazia unui efort de tuse. Rezultă pneumotorax uni-sau bilateral (recurent în peste 50% din cazuri). Atelectazia, care apare de asemenea relativ frecvent, este de obicei situată în lobul superior drept, C/F fiind considerată cea mai frecventă cauză de atelectazie lobară necongenitală la sugar. Bronşiectazia (apărută ca urmare a distrugerii peretelui bronşic, prin stagnarea secreţiilor şi proces inflamator) are caracteristic aspectul multifocal cuprinzînd adesea şi lobii superiori. Datorită acestui caracter nu poate beneficia de tratament chirurgical. Prin creşterea vascularizaţiei peretelui bronşic şi datorită ţesutului de granulaţie reparator se pot produce eroziuni vasculare cu risc de hemoptizie. Infecţia este complicaţia pulmonară cea mai frecventă. Semnele de alarmă, care anunţă infecţia pulmonară la un bolnav cu C/F, sînt scăderea apetitului, creşterea frecvenţei tusei, *wheezing*-ul, scăderea toleranţei la efort, modificarea personalităţii. Exceptînd tractul respirator, bolnavii nu au o susceptibilitate la infecţii mai mare decît copiii sănătoşi, pentru că din punct de vedere imunologic sînt absolut normali. La nivelul căilor respiratorii superioare se mai pot întîlni şi alte manifestări ca polipoza nazală, pansinusita şi otita medie cronică.

Manifestări digestive. În *perioada neonatală* pot fi semnalate ileusul meconial şi icterul retenţional; 10—15% din bolnavi prezintă în perioada neonatală *ileus meconial* cu aspect de ocluzie intestinală (absenţa eliminării meconiului şi apariţia meteorismului progresiv, în primele 24—48 de ore de la naştere). Radiologic se evidenţiază imagini aerice la nivelul ileonului („ca baloanele de săpun") şi absenţa clarităţii gazoase a cadrului colic. În 1/6 din aceste cazuri se asociază *atrezie intestinală* sub zona ocluziei. Ileusul meconial este consecinţa prezenţei unui meconiu anormal de gros şi aderent, pe care mişcările peristaltice nu-l pot mobiliza. Vîscozitatea crescută a meconiului este determinată de conţinutul scăzut în apă al secreţiei pancreatice şi conţinutul crescut în proteine care nu pot fi digerate din cauza secreţiei pancreatice insuficiente. Perforarea ansei intestinale dinaintea obstacolului conduce la peritonită aseptică. Tratamentul chirurgical dă rezultate terapeutice modeste. O eventualitate clinică rară (fără a fi excepţională) este apariţia unui *icter retenţional* la nou născut şi sugarul mic, avînd ca mecanism obstrucţia căilor biliare prin secreţii vîscoase (mucoviscidoza cu manifestare hepatică). Deşi afectarea hepatică este cvasiconstantă histopatologic, aceasta este adesea mută clinic.

La 85% din bolnavi manifestările digestive se instalează nu în perioada neonatală ci după vîrsta de 6 luni şi constau din *malnutriţie*, asociată cu *diaree cronică*. Cauza acestor tulburări este insuficienţa pancreatică exocrină, secundară obstrucţiei canalelor excretorii ale glandei pancreatice prin mucus anormal. Rezultă o tulburare primitivă a digestiei lipidelor şi proteinelor urmată de malabsorbţia lor (care este secundară). Steatoreea şi azotoreea sînt excesive, demonstrînd tulburarea absorbţiei. Se instalează hipoproteinemie care poate conduce la edeme, hipolipemie, hipocolesterolemie, hipoprotrombinemie (prin malabsorbţia vitaminei K) cu manifestări hemoragice diverse (inclusiv hemoragie cerebrală), tulburarea vederii nocturne (malabsorbţia vitaminei A).

Bolnavii sînt gracili, malnutriţi; creşterea este afectată. Există discordanţă între apetitul apreciat adesea ca „vorace“ şi starea de nutriţie deficitară. Copiii au abdomenul destins şi emit cîteva scaune pe zi, abundente, lucioase, moi, steatoreice, care pot sugera aspectul scaunelor din celiachie. Mai pot fi întîlnite şi alte manifestări digestive sugestive pentru boală: prolaps rectal (sugestiv sub vîrsta de 2 ani), hipertrofia glandelor submaxilare (întîlnită la peste 90% din bolnavi peste vîrsta de 6 ani), ciroză biliară cu hipertensiune portală şi hipersplenism (testele biologice rămîn relativ mult timp nealterate) şi un „echivalent de ileus meconial“. [1]

Tulburările electrolitice lipsesc obişnuit la bolnav, deşi sudoarea prezintă hiperconcentraţie electrolitică. Ele au echivalent clinic doar atunci cînd bolnavul transpiră excesiv (veri foarte călduroase, febră foarte mare). Numai în aceste cazuri pot apărea stări de deshidratare cu hiponatremie.

Interferarea funcţiei de reproducere. Bărbaţii adulţi cu mucoviscidoză sînt sterili. Se cunosc cazuri de femei tinere care avînd C/F au dat naştere la copii. Şansa unei femei bolnave de a da naştere unui copil bolnav este de 2,5%.

Diagnostic de laborator. Testul sudorii este cel mai valoros test de diagnostic. Demonstrarea unei cantităţi mari de clor (peste 60 mEq/l) şi sodiu (peste 70 mEq/l) în sudoarea bolnavului este aproape patognomonică, pentru că nici o altă boală nu realizează asemenea nivele. În interpretarea „testului sudorii“ se va ţine seama de cîteva recomandări:

— cu cît este mai rapid ritmul în care se obţine transpiraţia, cu atît este mai crescut nivelul electroliţilor;

— la nou-născut şi adult valorile electroliţilor sînt mai mari decît la sugar şi la copilul mic; există variaţii individuale foarte mari la acelaşi bolnav;

— homozigoţii au un test pozitiv; numai unii heterozigoţi au testul sudorii pozitiv;

— există mai multe boli în care nivelul electroliţilor în sudoare este crescut: insuficienţa corticosuprarenală (în acest caz se corectează după administrarea de cortizon), diabetul insipid, bolile alergice, displazia ectodermală [2];

— încărcarea cu sare poate creşte nivelul electroliţilor în sudoare;

— stimularea repetată a aceloraşi glande sudoripare scade volumul secreţiilor sudorale, crescînd nivelul electroliţilor;

— nu există nici o legătură între nivelul electroliţilor şi severitatea bolii.

Sînt citate numeroase metode pentru recoltarea sudorii în vederea dozării cantitative a electroliţilor. Pentru stimularea secreţiei sudorale se folosesc factori fizici, chimici sau metode combinate. Pentru a evita erorile de dozare, este necesară o cantitate de 100 mg de sudoare. La o cantitate de 50 mg trebuie să fim reticenţi în interpretarea rezultatului. Cea mai eficientă metodă este iontoforeza cu pilocarpină. Se foloseşte un aparat de iontoforeză cu care se stimulează secreţia glandelor sudoripare de pe faţa anterioară a antebraţului. Sudoarea astfel obţinută este recoltată pe hîrtie de filtru desalinată şi cîntărită, dozîndu-se apoi clorul şi sodiul. Se mai poate folosi „testul Schwachmann“, cu recoltarea sudorii într-un interval de 24 de ore, folosind o hîrtie de filtru aplicată în regiunea interscapulovertebrală. Deasupra se pune o foaie de material plastic, bine spălată și etanș aplicată cu benzi adezive (pentru a se împiedica evaporarea). Fiecare laborator are obligația să-și testeze metoda pe indivizi sigur sănătoși. În cazul cînd testul sudorii nu corespunde cu datele clinice, trebuie repetat.

---

[1] La orice vîrstă se poate instala ocluzie intestinală printr-o masă fecală foarte consistentă, care devine nemobilizabilă prin peristaltismul intestinal.

[2] S-au notat şi cazuri familiare de creşterea electroliţilor în sudoare.

Teste pentru evidențierea funcției pancreatice. Se folosesc teste directe și indirecte. Dintre testele directe cităm obținerea de suc pancreatic prin tubaj duodenal (uneori este greu de realizat din punct de vedere tehnic). Bolnavii cu C/F au o secreție cu volum scăzut, *p*H scăzut și vîscozitate crescută. Se constată absența enzimelor pancreatice (lipaza, amilaza, tripsina și chimotripsina) și lipsa de răspuns la stimularea cu secretină. De remarcat că înaintea vîrstei de 6 luni nu există amilază pancreatică. Uneori se poate demonstra prezența în sucul duodenal a unei proteine anormale care precipită în etanol și benzen (părți egale) fiind insolubilă în apă (Dische și di Sant'Agnese). Ca teste indirecte se recomandă cercetarea prezenței tripsinei în scaun prin „testul filmului cu gelatină". În interpretarea acestui test se vor avea în vedere următoarele: numai la 50% din copiii sub vîrsta de 4 ani se produce digestia filmului cu gelatină; testul poate fi fals-negativ în atrezia căilor biliare, boala Hirschsprung și în stări de constipație cronică, testul poate fi fals pozitiv după administrarea de laxative sau antibioterapie orală prelungită. Cea mai exactă metodă este dozarea tripsinei și chimotripsinei din scaun. Sînt sugestive valori de 20 u/g de scaun pentru tripsină și 30 u/g de scaun pentru chimotripsină. Proba de digestie în scaun poate pune în evidență grăsimi neutre (care dovedesc absența lipazei pancreatice) și fibre musculare nedigerate (traducînd deficiența de tripsină). Tulburarea digestiei grăsimilor conduce la steatoree de 4—5 g/zi. Se mai pot efectua și alte teste utile dar neesențiale cum sînt testul de absorbție a vitaminei A și testul de absorbție cu lipiodol. Testul cu xiloză este normal în mucoviscidoză. Pentru depistarea în masă a bolii se folosește ca *metodă „screening" testul dactiloscopic al amprentelor* (testul Webb și Geiger). Rondele de hîrtie de filtru imbibate cu azotat de argint 2% sînt puse în contact cu tegumentele indexului și policelui timp de 1 minut. Se adaugă apoi cromat de potasiu 10%. Apariția culorii galbene la locul de contact al celor 2 degete reprezintă „test pozitiv" și necesită dozare cantitativă ulterioară. Pentru depistarea bolii la nou-născut se poate folosi în maternități hîrtie test Albusti care este imbibată cu albastru de tetrafenol și care în prezența unei cantități crescute de albumină în meconiu (cum se întîmplă la copiii bolnavi, datorită lipsei fermenților pancreatici) se colorează în verde-albastru în loc de galben. Se mai pot face *culturi din fibroblaștii din piele*, în care se pot evidenția vezicule intracitoplasmatice metacromatice, diferite de cele din mucopolizaharidoze. Materialul metacromatic, a cărui natură chimică nu a fost încă elucidată, este distribuit în vezicule. Aceste modificări se întîlnesc atît la homo- cît și la heterozigoți.

Diagnostic pozitiv. Boala este suspectată pe baza datelor clinice și confirmată prin testul sudorii pozitive ca și prin demonstrarea insuficienței pancreatice. Boala are un aspect proteiform, avînd reputația unui „mare imitator". Adesea poate fi confundată cu alte entități. Se va ține seama de marea variabilitate a bolii și va fi suspectată la orice copil cu deficit de creștere și care prezintă infecții pulmonare repetate.

A fost propusă stabilirea unui „scor" pentru diagnosticul bolii. În tabelul 67 prezentăm o schemă de punctaj alcătuită de noi după modelul lui Warwick. Se consideră că diagnosticul este pozitiv cînd se sumează 7 sau mai multe puncte. (40—50% din cazuri rămîn totuși nediagnosticate).

Diagnostic diferențial. Există o serie de boli cu manifestări pulmonare cu care este confundată fibroza chistică: tusea convulsivă, bronhopneumoniile recurente,

TABELUL 67

Scor de diagnostic în fibroza chistică [1]

		Punctaj
Criterii clinice	Istoric familial	+2
	Ileus meconial	+3
	Boală cronică pulmonară	+2
	Obstrucţie intestinală	+1
	Steatoree	+1
	Insuficienţa creşterii	+1
	Polip rectal	+1
	Polip nazal	+1
	Ciroză hepatică	+1
Criterii paraclinice	Testul sudorii pozitiv	+4
	Testul sudorii negativ	—4
	Insuficienţă pancreatică	+2
	Biopsie de glande salivare	+2
	Cultură de fibroblaşti	+2
Criterii anatomo-patologice	Pancreas	+2
	Plămîn	+1
	Intestin gros şi subţire	+1
	Apendice	+1
	Ficat	+1
	Vezică biliară	+2
	Glande salivare	+2

[1] Tabel alcătuit după Warwick.

bronşita cronică, astmul (16% din bolnavii cu C/F au atopii), bronşiectazia, tuberculoza, hipo- sau agamaglobulinemia. Următoarele boli digestive pot fi confundate cu C/F: ocluzia intestinală de orice cauză la nou-născut, malnutriţia, diareea cronică, sindromul de malabsorbţie (de diferite cauze). De notat, de asemenea, că mucoviscidoza nu este singura cauză de insuficienţă pancreatică la copil.

Tratament. Nu există terapie specifică în C/F pentru că anomalia biochimică de bază nu este cunoscută. Obiectivele terapiei vizează obstrucţia bronşică, infecţia pulmonară şi tuburarea digestivă legată de deficienţa pancreasului exocrin. Atît bolnavul cît şi familia trebuie să ştie că boala se poate trata, dar nu se vindecă. Boala netratată conduce la malnutriţie, bronşiectazie, cord pulmonar şi moarte.

Terapia care ţinteşte *obstrucţia bronşică* are ca obiectiv scăderea vîscozităţii secreţiilor pulmonare şi îmbunătăţirea eliminării lor. *Lichefierea secreţiilor* devine obiectivul principal, atît pentru profilaxia leziunilor pulmonare definitive, cît şi în terapia curativă a infecţiilor. În acest scop sînt introduse particule de apă sau soluţie cloruro-sodică izotonă în arborele respirator, particule care trebuie să ajungă pînă la nivel de bronşiole. Pentru aceasta se folosesc *nebulizările*, metoda ideală fiind *cortul nebulizator*. Particulele trebuie să aibă anumite dimensiuni (1—10 microni) pentru a putea atinge zonele cele mai distale. Acest tip de particule nu pot fi obţinute decît cu aparate speciale (nebulizator electronic sau ultrasonic). Pentru suspendarea particulelor este indicată folosirea aerului comprimat şi nu a oxigenului. Problema tehnică care se pune este de a împiedeca evaporarea particulelor cu aceste dimensiuni mici. Pentru a se evita evaporarea, se adaugă 10% propilen-glicol în lichidul de nebulizat, substanţă care are şi acţiune de decontaminare a aerului de stafilococi şi *Pseudomonas*. Lichidul folosit poate fi apa distilată, soluţia cloruro-sodică izotonică sau chiar soluţia de NaCl 3% (soluţia hipertonă de NaCl poate fi însă iritantă). Mulţi autori consideră că apa este agentul terapeutic major şi o califică drept „cel mai important dintre aerosoli“. *Cortul nebulizator*, folosit în timpul nopţii în special este indicat atît în spital cît şi la domiciliul bolnavului. La umiditatea de 100% (cît se realizează în cort) bolnavul nu poate fi văzut din cauza ceţii. În general se recomandă să se nebulizeze 250 ml lichid în decurs de 8 ore sau 0,02 g de apă/l de aer. Se indică folosirea concomitentă a *terapiei intermitente cu aerosoli* care alături de fluidifierea secreţiilor, permite transportul unor medicamente la nivelul căilor respiratorii, realizînd local concentraţii relativ ridicate şi evitînd efectele sistemice nedorite ale administrării pe altă cale a acelor medicamente. Astfel se recomandă pentru aerosoli medicamente cu efecte decongestionante şi de combatere a edemului bronşic (phenilephrina), medicamente bronhodilatatoare (izoproterenol), mucolitice (N-acetil-cisteina, [1] N-acetil-L-cisteina [2], N-ciclohexil-N-metil- (2 amino—3,5 dibrom-benzil)amoniu [3]). Se recomandă 2—4 şedinţe pe zi, cu care ocazie se nebulizează 2 ml din soluţia pentru aerosoli. Iată două recomandări de soluţii pentru aerosoli:

Soluţia 1: Rp. Propilen glicol 10 ml
Phenilephrină 0,125% ad 100 ml
Ds. pentru aerosoli, de 2—4 ori pe zi cîte 2 ml.

Soluţia 2: Rp. Izuprel sol. 1/200 10 ml.

Se poate amesteca 1,6 ml din soluţia 1 cu 0,4 ml din soluţia 2; se vor face aerosoli cu acest amestec de 2—4 ori pe zi.

Aerosolii cu presiune pozitivă sînt indicaţi numai în condiţii de spitalizare, putînd genera accidente la bolnavii cu hiperinflaţie preexistentă.

Nebulizările şi aerosolii trebuie să alterneze cu *drenajul postural, tapotamentul toracic şi gimnastica respiratorie.* Obiectivul acestor măsuri este drenarea secreţiilor bronşice din bronşiile mici în cele mari, de unde pot fi apoi expectorate. Sînt postulate deja poziţiile de drenare a tuturor segmentelor pulmonare şi părinţii trebuie să înveţe de la fizioterapeut manevrele ce se vor face de minimum 2 ori pe zi. Drenajul postural urmează de obicei aerosolilor. Se cere ca programul terapeutic să fie astfel conceput încît să nu interfereze supărător regimul de viaţă al bolnavului, orele de masă, jocul etc. dar în acelaşi timp să fie respectat cu stricteţe.

Dacă secreţiile sînt foarte abundente se poate folosi următorul sirop expectorant:

Rp. Iodură de potasiu 15 g
Sirop simplu 80 g
Apă ad 100 ml
Ds. int: 0—2 ani 5 ml de 3 ori pe zi;
2—6 ani 10 ml de 3 ori pe zi; peste 6 ani 15 ml de 3 ori pe zi.

Sînt interzise calmante ale tusei la bolnavii cu C/F, tusea fiind necesară pentru toaleta bronşică.

Terapia infecţiei se face cu antibiotice. Se practică culturi din secreţia bronşică, se izolează germenii şi se face antibiograma. Adesea se constată *in vitro* că germenii izolaţi sînt rezistenţi la toate antibioticele. Dozele de antibiotice administrate trebuie să fie suficiente iar durata tratamentului lungă (minimum 2 săptămîni), durată care se recomandă a fi prelungită pînă la o lună. Profilaxia antibiotică continuă nu este recomandabilă. Odată apărute infecţiile, acestea vor fi tratate energic, pînă la sterilizarea culturilor. Antibioticele se pot administra oral sau parenteral. La copiii sub vîrsta de 8 ani există preferinţă pentru ampicilină şi penicilină iar peste vîrsta de 8 ani s-au obţinut rezultate remarcabile cu tetraciclină. Au mai fost larg utilizate eritromicina, colimicina injectabilă, streptomicina şi kanamicina. În cursul infecţiilor se recomandă administrarea concomitentă a aerosolilor cu antibiotice. Această antibioterapie în aerosoli se adaugă terapiei cu aerosoli pe care bolnavul o efectua deja zilnic pentru lichefierea secreţiilor. Rolul antibioticelor în aerosoli este de a preveni infectarea unor zone sănătoase şi mai puţin pentru sterilizarea secreţiilor purulente. De remarcat că N-acetil-cisteina inhibă toate antibioticele cu excepţia eritromicinei şi colimicinei. Dozele de antibiotice pentru aerosoli sînt figurate în tabelul 68.

---

[1] Mucomyst.
[2] Mucosolvin.
[3] Bisolvon.

TABELUL 68

Dozele de antibiotice pentru aerosoli

Antibiotic	Doză pe ml	Doză pe şedinţă
Penicilina	100 000 u	2 ml
Meticilina	100—250 mg	
Neomicina	50—100 mg	
Kanamicina	50 mg	
Polimixina	4 mg	
Streptomicina	50 mg	
Cloramfenicolul	50—100 mg	
Bacitracina	5 000 u	

Cel mai folosit antibiotic în aerosoli este neomicina. Deşi este foarte toxic parenteral, este preferat pe această cale, datorită spectrului larg de acţiune.

Rp. Neomicină sulfat 10 g
Propilen-glicol 20 ml
Apă ad 200 ml
Ds. int. cîte 2 ml de 2—4 ori pe zi, pentru aerosoli.

Tratamentul insuficienţei pancreatice. Se urmăreşte îmbunătăţirea digestiei alimentelor şi aportul caloric adecvat. Pentru sugar se recomandă o dietă bogată caloric, cu aproximativ 200 cal/kg. corp/zi. Sub vîrsta de 1 an nu se recomandă dietă hipolipidică. Rezultate bune se obţin cu preparate umanizate, cu adaos de trigliceride cu lanţuri medii. Alimentele solide se vor administra relativ precoce. La copilul mai mare aportul caloric va fi moderat şi cantitatea de lipide, mai mică.

Se recomandă terapie de substituţie cu fermenţi pancreatici (Triferment, Festal, Cotazym). Dozajul fermenţilor se face după răspunsul clinic, în general doza la care se obţin rezultate este foarte mare[1] (4—12 drageuri pe zi, administrate în timpul meselor!). Această terapie nu are nici o acţiune asupra tulburărilor respiratorii. Se vor adăuga vitaminele A, D şi K, de preferinţă sub formă hidromiscibilă. Tratarea afectării pancreatice este necesară, dar de importanţă secundară în comparaţie cu tratarea tulburărilor respiratorii.

Suplimentul de sare nu este necesar în mod obişnuit, ci numai în sezonul foarte cald, la bolnavii febrili. În cazul cînd această măsură se impune, se va da 1 g/zi în primul an, 2 g/zi între 2—3 ani şi 3—4 g/zi peste 3 ani.

Profilaxia leziunilor pulmonare ireversibile. Trebuie aplicate permanent măsuri pentru scăderea obstrucţiei bronşice, prin cort nebulizator (măsura cea mai eficientă), aerosoli medicamentoşi, drenaj postural. Bolnavii vor fi riguros dispensarizaţi, eventual în centre special organizate. Vor fi examinaţi clinic şi paraclinic la interval de 4—6 săptămîni. La cel mai mic semn de infecţie se va iniţia terapia antibiotică.

Prognosticul depinde de leziunile pulmonare şi ireversibilitatea lor; de asemenea de gradul afectării pulmonare în momentul începerii tratamentului. Nu trebuie precupeţit nici un efort pentru a favoriza o toaletă bronşică riguroasă şi tratamentul susţinut al infecţiei. Diagnosticul precoce şi terapia energică sînt cheia îmbunătăţirii prognosticului. Se constată că bolnavii depistaţi înainte de vîrsta de 6 luni şi care sînt corect trataţi, ating vîrsta adultă. Speranţa medie de viaţă a crescut mult în ultima vreme, 50% din bolnavii cu C/F supravieţuind la 12 ani de la punerea diagnosticului. Durata medie de viaţă este de 17 ani. Prelungirea vieţii acestor bolnavi ridică probleme noi de încadrare socială şi psihoterapie.

Lipsa unui *test screening* eficient pentru depistarea în masă a heterozigoţilor îngreuează problema sfatului genetic.

---

[1] Se recomandă să se tatoneze efectul

Boala celiacă

(Enteropatia indusă de gluten[1], sprue celiac)

Boala celiacă este o malabsorbţie intestinală cronică al cărui substrat este intoleranţa faţă de unele proteine din cereale, caracterizată din punct de vedere clinic prin diaree cronică cu caracter de steatoree. Este — după mucoviscidoză — cea mai frecventă cauză de malabsorbţie intestinală la sugar. Este o entitate specifică, asociată cu mucoasă jejunală anormală, ameliorată de dieta strictă fără gluten. Sindroame clinice similare (celiachiforme) pot apărea, de asemenea, după administrarea prelungită de antibiotice (în special, neomicină), în giardiază, în enteropatia exsudativă Gordon etc.

Etiopatogenic este vorba de o tulburare a absorbţiei intestinale prin intoleranţă la unele proteine vegetale. Defectul de bază constă în deficienţa enzimatică a celulelor mucoase din intestinul subţire soldată cu hidroliza incompletă a fracţiunii proteice insolubile în apă din grîu, secară şi ovăz. Gliadina inhibă peristaltismul *in vitro* şi precipită apariţia simptomelor şi modificărilor patologice tipice, la indivizii susceptibili. Digestia peptică şi triptică a gliadinei nu-i aboleşte efectele. Incubarea gliadinei cu mucoasă intestinală normală o face inofensivă la bolnavii cu celiachie. Aceasta sugerează că peptidazele responsabile de peptidoliza produselor de digestie triptică a gliadinei sînt absente. Polipeptidele se acumulează în celulele intestinale şi duc la alterarea motilităţii. Recent au fost găsiţi, la bolnavi, coproanticorpi la gluten, dar nu se ştie dacă aceştia au rol patogenetic. Boala are probabil o bază genetică, fiind determinată de o genă dominantă cu penetranţă moderată. Este posibil şi un tip de transmitere poligenică, factorul comun de mediu fiind glutenul din cereale[1].

Semne clinice. Debutul este variabil. Primele simptome dispeptice survin la vîrsta de 8—10 luni, uneori mai devreme, alteori către vîrsta de 2—3 ani. Debutul brutal este declanşat uneori de o infecţie banală şi se traduce printr-un sindrom de deshidratare acută severă. Perioada de stare este caracterizată de diareea cronică cu steatoree, rezistentă la regim, evoluînd în puseuri. Anamnestic reiese că tulburările digestive au început concomitent sau la scurt timp după introducerea în alimentaţie a făinurilor (element esenţial pentru diagnostic). Scaunele sînt frecvente, abundente (mai multe sute de grame în loc de 50—80 g), păstoase, intermitent diareice, cu miros acrişor, caracteristic, de culoare cenuşie sau albicioasă şi moderat acide. În perioadele diareice (crizele celiace), scaunele sînt spumoase, mai mult sau mai puţin strălucitoare şi bogate în grăsimi (steatoree); au o plasticitate asemănătoare cu a chitului şi aderă de pereţii oliţei sau la scutec. Aspectul general al copilului (fig.99) este caracteristic: distrofic (malnutrit), cu membre şi torace emaciate, contrastînd cu abdomenul voluminos şi flasc (prin meteorism şi hipotonia peretelui). Creşterea ponderală şi staturală se încetineşte, rezultînd o adevărată stare de *infantilism intestinal* (Herter). Semnele de malnutriţie (proteică, minerală şi vitaminică) se manifestă prin edeme, splenomegalie, uneori şi hepatomegalie, întîrzierea apariţiei dinţilor, manifestări hemoragice (rare), rahitism, crize de tetanie prin hipocalcemie consecutivă malabsorbţiei intestinale.

---

[1] Mecanismul prin care glutenul lezează mucoasa intestinală nu este cunoscut. Au fost postulate două mecanisme posibile: deficienţă enzimatică prin eroare moştenită de metabolism care duce la acumularea de peptide toxice provenite din glutenul nedigerat, urmată de leziuni ale mucoasei; aberaţie a sistemului imun. Teoria „imună“ se bazează pe: nivel crescut al IgA şi scăzut al IgM, anomalie corectată prin dieta fără gluten; prezenţa de anticorpi la gluten în ser şi secreţii intestinale; unele răspunsuri bune la corticosteroizi. De curînd au fost stabilite unele relaţii între sistemul antigenic de histocompatibilitate şi enteropatia indusă de gluten.

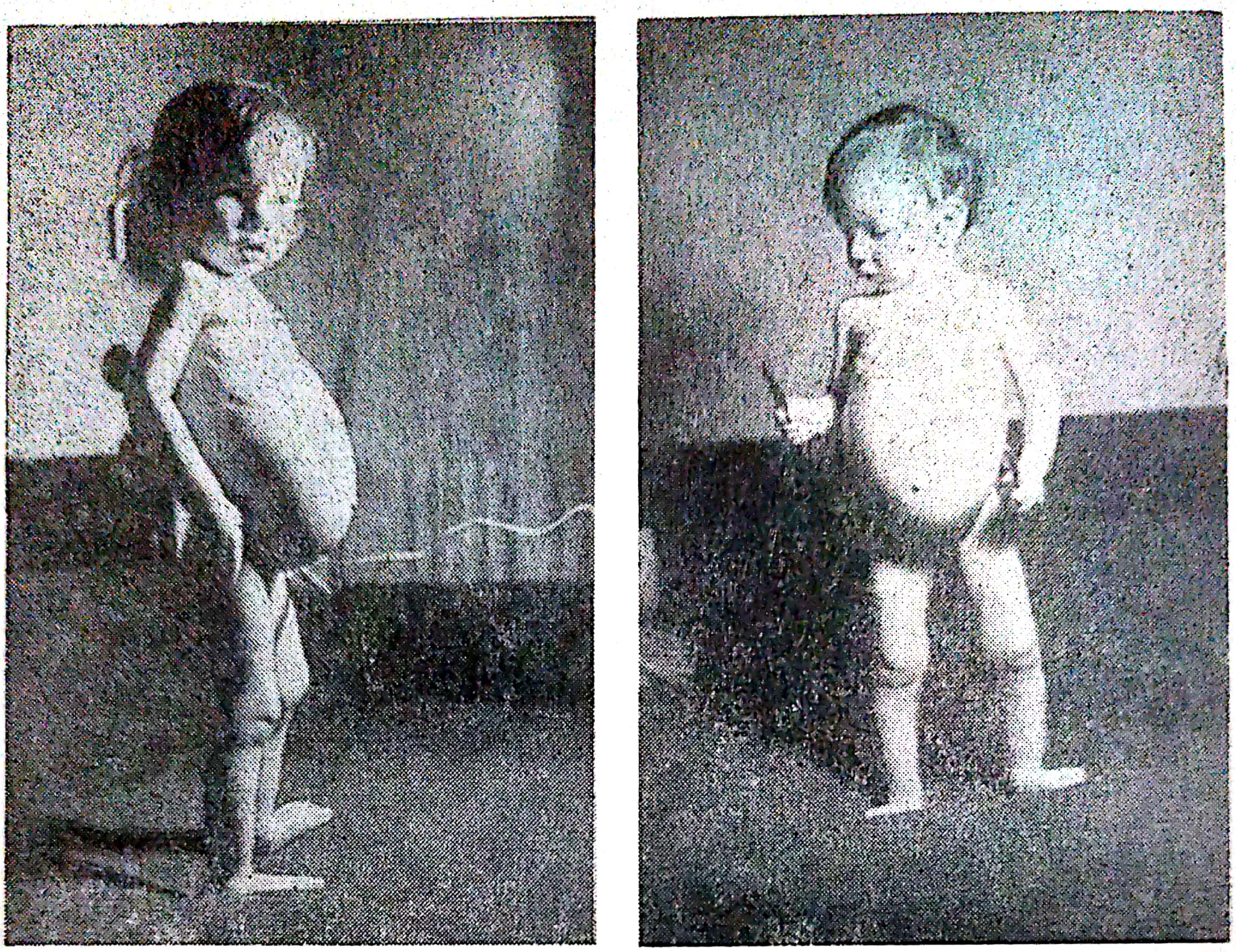


Fig. 99. Celiachie.

Diagnosticul de laborator. Tulburarea absorbției grăsimilor (steatoreea) se trădează clinic prin aspectul caracteristic al scaunului. Examenul microscopic arată că nu este vorba de grăsimi neutre (bila și lipaza pancreatică își exercită acțiunea), ci de acizi grași care nu pot fi absorbiți. Coeficientul de retenție a substanțelor grase scade la 30—50%[1]. Absorbția comparativă a vitaminei A în soluție apoasă și alcoolică și ioduria provocată dovedesc, de asemenea, că este vorba de o tulburare de absorbție și nu de digestie. *Tulburarea absorbției proteinelor* este mai redusă, deficitul fiind de aproximativ 15—20%. Tripsina este prezentă în scaune, iar proba hiperaminoacidemiei provocate (prin ingestie de acizi aminați sau gelatină) dă rezultate normale. *Tulburarea absorbției hidrocarbonatelor* duce la un deficit de 50—60%. Curba hiperglicemiei provocate este modificată (aplatizată) în condițiile administrării orale de glucoză și normală dacă aceasta este injectată i.v. *Proba toleranței la gluten* se face determinînd nivelul glutaminei sanguine după ingestia unei cantități de gliadină de 350 mg/kg. corp, de 5 ori în 5 ore. În celiachie se produce o creștere a nivelului normal cu peste 50% (maximum în ora a 2-a), pe cînd în mod normal nivelul sanguin nu variază. Scăderea ratei de absorbție a *D-xilozei* rămîne testul cel mai fidel (vezi „Valori biochimice și hematologice normale în sîngele periferic"). Clinic, intoleranța este dovedită prin dispariția tulburărilor odată cu suprimarea făinurilor; ameliorarea se produce după 8—20 de zile. Copilul începe să crească în greutate, inițial neregulat, apoi continuu, meteorismul abdominal cedează. [1] Repararea histologică se produce în 3 luni. *Examenele biochimice* arată: hipoproteinemie, deficit moderat în Na, K, Ca şi tendinţă la acidoză metabolică. Examenele hematologice arată o anemie constantă, cel mai adesea hipocromă, alteori macrocitară sau chiar megaloblastică, prin deficit în absorbţia acidului folic şi vitaminei B_{12}. *Radiografiile* oaselor arată constant osteoporoză, mai rar fracturi. În perioada de vindecare apar semne radiologice caracteristice de rahitism.

---

[1] Se apreciază prin stabilirea raportului între ingestia și excreția grăsimilor. timp de 3 zile.

Diagnosticul pozitiv include: dezvoltarea ponderală insuficientă care implică, în special, membrele inferioare şi fesele, abdomen mărit de volum (distensie); steatoree (grăsimi fecale peste 5 g/zi); scăderea ratei de absorbţie a D-xilozei; teşirea vilozităţilor intestinale (atrofie viloasă) la biopsia intestinului subţire; ameliorare evidentă la dieta fără gluten şi recădere după 2—3 zile de la reintroducerea glutenului în dietă (10—30 g gluten pe zi); secreţie pancreatică şi biliară normală.

Forme clinice şi evoluţie. a) Formele cu *intoleranţă definitivă şi totală* evoluează cronic cu faze de agravare şi episoade diareice acute, pe un fond de diaree cronică; moartea se poate produce prin deshidratare acută enterogenă. [2] b) Formele cu *intoleranţă definitivă dar parţială* se caracterizează prin faptul că unele făinuri sînt bine tolerate de bolnav. c) Formele cu *intoleranţă temporară* permit introducerea unor cantităţi mici de făină, după mai multe luni de regim de excludere, în alimentaţie, după care se poate reveni treptat la un regim normal, fără riscul apariţiei recăderilor. Au fost descrise şi *forme fruste*, în care sugarul sau copilul mic păstrează o stare de nutriţie satisfăcătoare, în ciuda unor tulburări digestive cronice.

Tratament. Tratamentul dietetic constă în suprimarea iniţială a tuturor făinurilor sau numai a celor la care există intoleranţă (în special făină de grîu, biscuiţii, pastele făinoase, ovăzul, secara). După cîteva luni se încearcă treptat reintroducerea unor cantităţi mici, tatonînd toleranţa. Alimentaţia tolerată de bolnav trebuie să asigure o raţie suficientă caloric sau să fie chiar hipercalorică (cu 25% mai mult decît obişnuit), dacă copilul este subnutrit evident, şi hiperproteică. Proteinele [3] provin din brînză de vaci, carne, gălbenuş de ou şi lapte (cantitate moderată, cel mult o masă pe zi). La sugari, se obţin rezultate bune cu babeurre, Humana H, sau lapte albuminos (Dispacid) [4]. Ca hidrocarbonat se poate recomanda zahărul. Lactoza este rău tolerată în stadiul acut [5]. Rezultate bune s-au obţinut cu banane. Orezul şi cartofii (11% azot aminat) se dau în funcţie de toleranţa individuală. După vindecarea tulburărilor digestive pot fi introduse untul proaspăt şi/sau laptele nedegresat (sînt bine tolerate cantităţi normale de grăsimi); sărurile minerale şi vitaminele se vor administra din abundenţă. Puseele acute vor fi tratate ca în diareea acută gravă sau toxică. Hipoproteinemia se va corecta prin administrarea periodică a hidrolizatelor de proteine. Tratamentul hormonal dă rezultate bune dar tranzitorii (ACTH, cortizon); poate produce remisiuni spectaculare; se recomandă, în special, în crizele celiace şi la bolnavii care nu se ameliorează cu dietă strictă fără gluten.

---

[1] Dacă într-o lună nu apar ameliorări evidente diagnosticul nu este corect sau dieta nu a fost respectată.

[2] „Crizele" de celiachie sînt de fapt infecţii enterale supraadăugate.

[3] Proteine 6—8 g/kg. corp/zi;

[4] Caseolactul este contraindicat.

[5] Leziuni intestinale extensive; deficienţă dobîndită de dizaharidaze (lactază, în special).

Model de dietă fără gluten
Trebuie eliminate toate sursele de grîu.

Alimente *permise:* lapte, smîntînă, frişcă, brînză, ouă, carne de vită, peşte, carne de pasăre, vegetale, fructe, suc de fructe, cereale (Corn flakes, făină de porumb, orez „pufat"), supe clare (limpezi), pîine preparată din făină de orez sau făină de grîu fără gluten. Alimente *interzise:* orice alt preparat de pîine, chifle (corn), pişcoturi (prăjituri), biscuiţi, preparate din grîu sau secară; orice sursă de grîu sau secară (spaghete, macaroane sau tăieţei), orice supă conservată, cu excepţia supelor clare; îngheţată din comerţ; mixturi şi budinci; bomboane conţinînd produse de cereale; formule de lapte la care se menţionează „proteine vegetale hidrolizate".

Alimentele permise vor fi introduse treptat, în decurs de cîteva zile, în funcţie de vîrstă şi toleranţă digestivă. Medicul va preveni familia că orice aliment interzis determină o recădere. Această alimentaţie va fi continuată cel puţin 1 an, uneori mai mulţi ani, sau toată viaţa. Dacă identificăm altă cauză de diaree cronică tratamentul va fi cel corespunzător. Succesul terapeutic depinde de dietă care va fi însă individualizată.

Malabsorbţia lactozei

(deficienţa de lactază; intoleranţa ereditară la lactoză)

Este un defect enzimatic genetic rar, cu transmitere autozomal-recesivă, caracterizat din punct de vedere *patogenic* printr-un deficit în activitatea lactazică.

Clinic, primele semne de boală apar curînd după naştere (în legătură cu alimentaţia lactată), manifestîndu-se prin diaree acută care devine cronică (semn predominant). Scaunele sînt lichide, acide (pH în jur de 4,5), abundente, spumoase [1]. Starea generală a copilului se alterează rapid, meteorismul abdominal este important [2] (vărsăturile sînt necomune); trebuie întreruptă alimentaţia lactată pentru a nu se ajunge la deshidratare şi atrepsie.

Diagnosticul diferenţial se face cu toate diareele cronice şi, în special, cu *intoleranţa secundară la lactoză*, care este mult mai frecventă decît cea primară, ereditară. Intoleranţa secundară poate surveni în: enterocolite (bacteriene sau virale), sindromul de malabsorbţie de altă cauză (malnutriţia), infestări parazitare (giardiază), enterite regionale, boala Whipple, abetalipoproteinemia, limfangiectazia intestinală, tratamente prelungite cu antibiotice (neomicină, kanamicină), fibroza chistică a pancreasului, boala celiacă etc. Dintre numeroasele forme secundare s-au desprins *intoleranţa tranzitorie la lactoză a sugarului şi intoleranţa la lactoză în sindromul de malabsorbţie de cauze diverse*. În prima, deşi debutul poate fi neonatal, caracterul neereditar este net.

Cel mai important rol etiopatogenic îl au *infecţiile*. Leziunile intestinale (absente în forma ereditară) sînt similare cu cele din boala celiacă: atrofia vilozităţilor şi a epiteliului. Acestea pot regenera prin excluderea lactozei din alimentaţie. Cea de a doua, se caracterizează printr-o activitate dizaharidazică foarte redusă şi lactozurie moderată.

Tratamentul constă din excluderea lactozei din alimentaţie: formule de lapte fără lactoză (Caseolact, Nutramigen etc.). Sînt indicate, ca alimente principale carnea mixată sau hidrolizatele de proteină şi soia, untul, smîntîna.

---

[1] Conţinutul bogat în acizi organici al scaunului stimulează peristaltismul intestinal. Lactoza nehidrolizată are acţiune osmotică. În scaune sînt prezente substanţe reductoare. Există *lactozurie* şi, uneori, aminoacidurie, proteinurie, acidoză şi azotemie.

Testul de toleranţă la lactoză (2 g/kg. corp) induce semne de intoleranţă în cursul a 8 ore după administrare; nu se înregistrează creşterea apreciabilă a glicemiei (curbă plată). *Bioptic:* scăderea sau absenţa completă a activităţii dizaharidazice intestinale.

Evoluția este bună în condițiile regimului de excludere[1]; recăderea apare la introducerea laptelui în alimentație.

TABELUL 69

Deficiențele de lactază: clasificare
(după E. Lebenthal)

1. Deficiențe primare
   - Congenitală: enzimă absentă; intestin subțire histologic normal
   - Hipolactazia primară cu debut tardiv (copil mare, adult)
2. Deficiențe secundare
   - Boli ale mucoasei intestinului subțire
     - Boala celiacă
     - Gastroenterită acută severă virală
     - Diareea intractabilă a sugarului, colonul iritabil, ulcerul duodenal etc.
   - Alte boli cu implicații intestinale: fibroză chistică, hepatită virală, colită ulceroasă etc.
   - Stări de deficiență
     - Inaniție
     - Marasm
     - Kwashiorkor
   - Antibiotice: neomicină, kanamicină, ampicilină etc.
   - Cauze anatomice: sindromul intestinului scurt, stare postgastrectomie.

Malabsorbția zaharozei și izomaltozei

(intoleranța ereditară la zaharoză și izomaltoză)

Este o boală metabolică genetică, prin deficit enzimatic combinat. Mutația genică interesează specific hidroliza zaharozei și izomaltozei și se transmite autozomal-recesiv. Heterozigoții au o activitate maltazică, izomaltazică și zaharazică redusă. Afectează egal ambele sexe; genitorii sînt aparent normali. *Patogenic*, zaharoza (glucoză+fructoză) și izomaltoza (glucoză + glucoză) ca și maltoza (glucoză+glucoză, altfel legate) nu pot fi hidrolizate.

Clinic, boala debutează odată cu introducerea în alimentație a zaharozei sau dextrin-maltozei prin diaree abundentă, lichidă, acidă, spumoasă, care trenează atîta timp cît sugarul este alimentat cu zahăr (adăugat la lapte). Uneori, diareea se poate însoți de vărsături și sete vie, care poate rezulta în deshidratare acută cu hiperelectrolitemie și febră. Curba ponderală stagnează, în ciuda apetitului păstrat; se ajunge rapid la denutriție.

Biologic, examenul scaunului este de mare importanță. Bacteriologic, flora este monomorfă (bacili acidofili) și determină intense procese de fermentație; pH-ul scaunului este acid, cu pH sub 5,5 (3,8—5,2 față de 6,2—7,4 cît este normal) și este urmarea transformărilor de către bacteriile intestinale a zaharurilor neabsorbite. În scaun există zaharuri intacte. Excreția de acid lactic este crescută. Tranzitul intestinal este accelerat la examenul radiologic cu bariu. Curba hiperglicemiei provocate nu este ridicată de supraîncărcare (2 g/kg. corp) cu zaharoză sau izomaltoză. Lipsesc hipoproteinemia, anemia și carențele vitaminice spre deosebire de boala celiacă și sindromul de malabsorbție de altă cauză. *Anatomohistologic*, mucoasa intestinală nu prezintă modificări.

Tratamentul constă din excluderea din alimentație a zahărului și (parțial sau total) a amidonului. Trebuie excluse, de asemenea, fructele, unele legume (morcovi, sfecla roșie, mazăre), siropul din medicamente. Sînt bine tolerate: carnea, ouăle, brînza, celelalte legume, mici cantități de amidon de orez sau de porumb, monozaharidele, lactoza din lapte (nezaharat!). Cu vîrsta, regimul poate fi îmbogățit. Pot fi încercate enzime care transformă zaharoza și amidonul în glucoză. S-a încercat stimularea activității sucrazei prin dietă foarte bogată în fructoză și tratament steroid.

---

[1] Se exclud alimentele care conțin lapte pulbere, zer, lapte bătut, brînzeturile, șerbetul cu lapte, înghețata cu lapte sau cremă, ciocolata cu lapte și orice altă sursă de lactoză.

Malabsorbţia glucozei şi galactozei

Malabsorbţia glucozei şi galactozei se include de cele mai multe ori în sindroame de malabsorbţie globală. Există însă şi forme ereditare izolate, precum şi un deficit tranzitoriu de malabsorbţie a tuturor hidrocarbonatelor.

Patogenic, este vorba de o tulburare a transferului activ, iar *clinic*, boala se caracterizează prin scaune lichide, acide[1] şi spumoase care survin extrem de precoce. Odată cu creşterea raţiei de lapte, tulburarea diareică se agravează, ducînd la scădere marcată în greutate, atît prin deshidratare cronică cît şi prin subalimentaţie. Apetitul este păstrat.

Biologic, *p*H-ul scaunului este acid, conţine cantităţi mari de acid lactic şi acizi volatili, glucoză şi galactoză. Activitatea dizaharidazelor este normală. Administrarea glucozei, galactozei, lactozei sau maltozei nu duce la creşterea glicemiei (test de toleranţă: curbă plată). Glicozuria şi aminoaciduria moderate par să fie consecinţa unei tulburări concomitente a reabsorbţiei tubulare renale a glucozei. Administrarea în exces (orală) a hidrocarbonatelor interzise agravează diareea. Fructoza nu produce diaree şi determină o curbă ponderală normală. Boala se *transmite* autozomal-recesiv. Afectează egal ambele sexe, putînd interesa mai mulţi membri ai unei fratrii. Membrii familiei care sînt sănătoşi nu prezintă tulburări de absorbţie. Mucoasa intestinală nu prezintă modificări *anatomo-histologice*. Modificări discrete au fost detectate la microscopul electronic.

Tratamentul impune excluderea din alimentaţie a tuturor hidrocarbonatelor cu excepţia fructozei. În practică se întrebuinţează „regimuri de excludere“ (carne mixată, ulei vegetal şi fructoză suspendate în supă de morcovi sau Arobon; cazeină, cazeinat de calciu, ulei vegetal, fructoză, săruri minerale şi vitamine, în suspensie, cu Arobon sau supă de morcovi). După vîrsta de 6 luni alimentaţia sugarului este completată cu ou, banane, legume. După vîrsta de 1—2 ani pot fi încercate şi alte hidrocarbonate în cantităţi mici, iar după 2—3 ani alimentaţia se apropie de cea normală (restricţie pentru lapte şi cartofi). Respectarea strictă a regimului duce la dispariţia imediată a fermentaţiei şi la reluarea creşterii. Prognosticul este bun fiindcă intoleranţa dispare cu vîrsta.

Enteropatia cu pierdere de proteine

(„distrofia edematoasă“)

Pierderea enterală excesivă de proteine plasmatice apare în numeroase afecţiuni şi nu ca o entitate specifică. Multe dintre ele au fost descrise anterior şi anume: 1) *intestin „mic“* (anatomic sau funcţional): boală celiacă, limfangiectazie intestinală, sprue tropical, enterită regională, boală Whipple, infecţii intestinale acute, enteropatii alergice, abetalipoproteinemia; 2) *gastrita* hipertrofică gigantă (sindromul Menetrier); 3) *cardiopatii:* defect septal atrial, boală miocardică primitivă, pericardită constrictivă, insuficienţă cardiacă; 4) *colopatii:* colită ulceroasă, boală Hirschsprung; 5) deficite *imunitare*.

Clinic, simptomele şi semnele se pot grupa în: a) manifestări *digestive* (gastrointestinale); b) tulburări *sistemice* sau *ale altor organe:* curbă ponderală nesatisfăcătoare (distrofie edematoasă), edeme, ascită chiloasă, deficienţă de vitamine liposolubile, anemie hipocromă sau megaloblastică secundară malabsorbţiei vitaminei B_{12} sau acidului folic; c) modificări *umorale:* hipoproteinemie cu hipoalbuminemie (2,5 g/100 ml) cu toate că pierderea proteinelor este neselectivă.

---

[1] Nu atît de acide ca în deficienţele de dizaharidaze.

Mecanismul *patogenic* este încă neelucidat. Se încearcă metode de detectare a creşterii catabolismului proteino-plasmatic şi de determinare a cantităţii pierdute prin intestin. Este probabil că rolul intestinului în catabolismul albuminei este minor şi că este responsabil numai de pierderea albuminei. Mărirea ratei catabolismului endogen al albuminei şi reducerea sintezei au importanţă numai în bolile sistemice. Pentru măsurarea catabolismului total al albuminei se foloseşte serum-albumină iodată (^{125}I), marcată radioactiv iar pentru evaluarea pierderii, ^{51}Cr, dar datele furnizate de aceste metode sînt numai orientative. *Diagnosticul diferenţial* se face cu malnutriţia, bolile hepatice şi proteinuriile semnificative.

Tratamentul include perfuziile cu albumină umană (în hipoalbuminemii severe şi anasarcă). Tratamentul vizează îndeosebi însă cauza primară a bolii.

Sensibilitatea (alergia) la proteinele laptelui de vacă

Debutează *clinic* în primele 6 luni de viaţă (frecvenţă 0,5%; antecedente familiare de alergie) cu diaree apoasă şi striuri sanguinolente (uneori scaune steatoreice) şi vărsături.

Febra, leucocitoza cu neutrofilie, permit să se vorbească, uneori, de o adevărată „enterocolită indusă de lapte". Boala evoluează cu anemie hipocromă, hemoragii oculte, eozinofilie, hipoproteinemie — în primul an de viaţă. În acest stadiu se vorbeşte de „gastroenteropatia alergică".

Patogenic, a fost incriminată o fracţiune proteică de sensibilizare, beta-lactoglobulina; în ţesuturi au fost detectate alte antigene.

Diagnosticul pozitiv se face prin dispariţia simptomelor după scoaterea din dietă a laptelui de vacă şi prin alimentaţie hipoalergenică sau printr-un test de provocare [1]. *Biopsia* intestinală nu dă date concludente. *Testele cutanate* au valoare limitată.

Tratamentul constă din excluderea din dietă a laptelui de vacă şi înlocuirea cu alimente nealergenice. [2] Deficienţa dobîndită, concomitentă, de lactoză impune întîrzierea „provocării" pînă la revenirea la normal a activităţii dizaharidazice.

Evoluţia bolii depinde de vîrsta la care a debutat; la sugarii cu debut în primele 6 luni de viaţă, boala are caracter autolimitat, după vîrsta de 1—2 ani copiii putînd primi lapte. După această vîrstă caracterul autolimitat nu mai este evident.

MALFORMAŢIILE ŞI MALFUNCŢIILE ESOFAGO-CARDIO-TUBEROZITARE

Principalul simptom este *vărsătura cronică*. Vărsăturile apar din primele săptămîni de viaţă, chiar în cursul mesei (spre deosebire de cele din stenoza pilorului), sînt rebele la tratament, agravate de decubitul orizontal şi calmate de ortostatism, avînd exacerbări periodice. Conduc progresiv la deshidratare şi malnutriţie şi se pot complica cu esofagită (prin reflux gastric acid) şi simptome infecţioase sau hemoragice corespunzătoare.

Cele mai obişnuite forme sînt *hernia hiatală* şi *esofagul scurt congenital*. Există *hernie paraesofagiană*, în care esofagul este situat normal deasupra *hiatusului* dar stomacul este herniat în torace prin *hiatus* şi *hernii mobile*, în care joncţiunea gastroesofagiană este locată deasupra *hiatusului* esofagian.

---

[1] Se foloseşte o cantitate mică de lapte integral (15 g); dacă bolnavul nu are nici un simptom timp de o oră, se dublează cantitatea şi se continuă astfel la fiecare oră pînă la o cantitate totală de 120 g. Dacă totul decurge normal, bolnavul va primi cîte 120 g la fiecare 4 ore timp de 4 zile. Neapariţia simptomelor de la a 5-a zi exclude diagnosticul de sensibilitate la laptele de vacă.

Isomil, Prosobee, Neo-Mull-Soy — cu proteine din soia, nealergizante.

Clinic, în timp ce hernia paraesofagiană (varietate rară) prezintă simptome de obstrucţie esofagiană completă, simptomele herniei mobile pot mima calazia sau ruminaţia. Tabloul comun cuprinde însă vărsăturile, disfagia (în caz de esofagită), sîngerarea (uneori, hematemeză sau melenă). Se poate produce pneumonia de aspiraţie; sînt observate adesea „contorsiuni" ale cefii *(sindromul Sandifer)*. Subnutriţia duce curînd la tulburări de dezvoltare. Hernia hiatală largă este asimptomatică. *Cineradiografia* (cineesofagograma) permite să se precizeze dacă refluxul gastro-esofagian este continuu şi dacă se asociază cu prezenţa pungii stomacului deasupra diafragmului. Herniile mici sînt greu de observat. *Esofagoscopia* nu este indicată decît atunci cînd eşecul terapeuticii medicale, durerile şi modificările radiologice de esofagită sugerează strictura.

Complicaţiile curente sînt disabilitatea esofagiană şi infecţiile respiratorii recurente, prin reflux gastro-esofagian şi aspiraţie.

Tratamentul conservator postural (poziţie semişezîndă continuă, zi şi noapte) cel puţin încă 3 luni de la dispariţia simptomelor este eficace la 2/3 din bolnavi. La sugari, postura convenabilă se realizează prin ridicarea cu o pernă sau cu ajutorul unor rame căptuşite, special confecţionate. Dietetic, se recomandă alimente semiconsistente, iar medicamentos, sedare moderată, antiacide şi anticolinergice. Tratamentul chirurgical este indicat dacă îngrijirile medicale s-au dovedit falimentare şi au apărut stricturi. Constă din dilataţii esofagiene şi piloroplastie cu vagotomie, dacă există hipersecreţie gastrică şi golire gastrică întîrziată. *Prognosticul este bun*. O treime din bolnavi fac, însă, strictură şi necesită dilatări sau intervenţie chirurgicală.

Calazia (relaxarea sau insuficienţa funcţională a cardiei) debutează curînd după naştere şi are ca principal simptom clinic vărsătura cronică sau regurgitaţia abundentă, postprandială care se produce atunci cînd sugarul este în poziţie de decubit. cînd ţipă sau i se palpează abdomenul,

Radiologic, refluarea conţinutului gastric în esofag (fluxul retrograd al bariului) este demonstrabilă în poziţie Trendelenburg, în timpul respiraţiei şi prin presiune manuală pe abdomen. Unghiul de deschidere a esofagului în stomac (Hiss) devine obtuz. *Anatomic*, cardia este normal situată dar, ca urmare a incoordonării neurovegetative dintre musculatura esofagului şi a cardiei, sfincterul devine insuficient.

Corectarea se face prin tratament postural (ortostatism postprandial) şi dietetic (alimente îngroşate). *Evoluţia* şi *prognosticul* sînt obişnuit bune, boala fiind uşoară şi tranzitorie (dispare după vîrsta de 6 luni) şi compatibilă cu o stare bună de sănătate şi ritm normal de dezvoltare. În rare cazuri vărsăturile sînt abundente şi persistente, mimează stenoza pilorică, obstrucţia de ieşire a stomacului, hernia hiatală sau stenoza esofagiană şi antrenează dezvoltarea nesatisfăcătoare.

Complicaţii: esofagita, pneumonia de aspiraţie şi distrofia (eventualităţi rare).

Acalazia (spasmul cardial) apare excepţional la sugarii mici şi la nou-născuţi şi rar sub vîrsta de 5 ani. Lipsa acidului clorhidric gastric în vărsătură pledează împotriva vărsăturilor obişnuite sau a ruminaţiei. Se caracterizează prin insuficienta relaxare a sfincterului esofagian inferior (cardiospasm) şi absenţa unui peristaltism normal al esofagului (la adult se asociază cu absenţa sau degenerarea celulelor ganglionare ale plexului Auerbach). *Etiologic*, la copiii mari s-a atribuit un rol favorizant factorilor psihici.

Clinic, tabloul este dominat de vărsături cu alimente nedigerate şi disfagie (cu senzaţie de „înţepătură" faringiană şi toracică superioară, survenită episodic, durere retrosternală şi mişcări repetate de deglutiţie). Se asociază adesea tuse, *wheezing*, pneumonie recurentă, scădere ponderală.

Radiologic şi prin studii manometrice, bariul înghiţit evidenţiază o dilatare esofagiană exagerată, cu excepţia capătului distal (cardial) care este îngustat (lungimea segmentului îngustat este, obişnuit, foarte mică). *Cinefluoroscopic*, poate fi demonstrată lipsa unui peristaltism normal şi se confirmă anormalitatea mişcărilor esofagului şi malfuncţia sfincterului esofagian inferior. Injectarea unei doze mici de metacolină (Mecholyl) care nu modifică activitatea peristaltică a unui esofag normal, măreşte şi apoi dezorganizează modelul activităţii alterate a esofagului şi este patognomonică.

Diagnosticul diferenţial se face cu strictura organică a extremităţii distale a esofagului, produsă obişnuit, la copil, de hernia hiatală (este eliminată prin esofagoscopie, radioscopie cu bariu şi studii manometrice). *Anatomic* nu se găseşte decît cel mult o hipertrofie a musculaturii cardiei.

Ca *tratament*, se administrează diete speciale şi beladonă care, la început, se pare că este activă. Dacă boala durează mai mult timp, acţiunea agenţilor anticolinergici devine aproape nulă. Introducerea unei sonde dă uneori rezultate bune, dar mai eficientă este dilatarea cu ajutorul unui balon de cauciuc (sub control radiologic) care va fi repetată dacă simptomele sînt recurente. În anumite situaţii, cînd tratamentul conservator eşuează, se recurge la intervenţia chirurgicală, cu procedeul Heller, constînd din secţionarea longitudinală, submucoasă a stratului muscular implicat.

Prognosticul este mai bun la copil din cauza duratei mai mici a bolii şi a unei motilităţi proximale mai puţin tulburate (esofagul poate reveni la un calibru normal fără intervenţie chirurgicală).

HERNIA DIAFRAGMATICĂ CONGENITALĂ

Este consecinţa viciilor de dezvoltare embrionară a diafragmului. Hernia poate fi secundară defectului postero-lateral (*foramen* Bochdalek) sau, mai rar, defectului retrosternal (*foramen* Morgagni) şi se soldează cu protruzia viscerelor abdominale în cavitatea toracică.

Clinic, detresa respiratorie şi cianoza sînt obişnuit prezente de la naştere şi au intensitate variabilă, de la moderată la severă. Multe cazuri rămîn cîtva timp asimptomatice clinic şi nu pot fi diagnosticate decît prin radiografie toracică, preferabil după ingerarea de bariu sau lipiodol pe cale orală. Cazurile grave prezintă manifestări circulatorii secundare modificărilor mediastinale care afectează vasele mari. Plămînul din hemitoracele afectat este comprimat şi adesea hipoplazic, ceea ce îl face incapabil să efectueze schimburi eficiente de gaze, precipitînd anoxia şi acidoza. Moartea este urmarea insuficienţei cardiorespiratorii sau a infecţiilor pulmonare. Prematuritatea şi malformaţiile congenitale severe, în special malrotaţia, sînt frecvent asociate. *Tratamentul* este chirurgical.

STENOZA HIPERTROFICĂ CONGENITALĂ A PILORULUI

Este cauză de *vărsături cronice* la sugar.

Etiologic, boala este de origine congenitală dar cauza hipertrofiei musculaturii circulare a pilorului nu este cunoscută. Este mult mai frecventă la băieţi (70—75%) şi la primul născut.

Patogenic, se vorbeşte de malformaţie congenitală (Hirschsprung), de teoria spasmului hipertrofiant şi de teoria endocrină. Intervenţia factorilor genetici este în prezent demonstrată, stenoza pilorică fiind o tulburare genetică multifactorială. Frecvenţa este de ordinul 25/10 000 naşteri (1 la 400—500 de naşteri), mai mare la unele familii (s-au descris 2—3 şi chiar 4 cazuri în aceeaşi familie); gemenii monozigoţi sînt foarte frecvent afectaţi concomitent. A fost demonstrată predilecţia de sex (0,5% la băieţi faţă de 0,1%

la fete). Fiind protejată hormonal, femeia are nevoie de mai multe „gene de risc“ pentru a manifesta boala (trăsătura). În chimb, fiii taţilor afectaţi au un risc de boală de 10 ori mai mare decît în populaţia generală, faţă de fiii femeilor afectate la care riscul este de 200 de ori mai mare decît în populaţia generală. Explicaţia: pentru ca femeia-mamă, protejată hormonal, să facă boala a fost necesară prezenţa unui mare număr de „gene de risc“; dacă ea transmite aceste gene fiilor, neprotejaţi hormonal, riscul acestora creşte de 20 de ori (tabelul 70).

TABELUL 70

Date empirice asupra incidenţei şi recurenţei stenozei hipertrofice
(după C. O. Carter, parţial)

Stenoză hipertrofică	Incidenţa în populaţia generală	Creşterea riscului faţă de populaţia generală la rude			
		Gemeni monozigoţi	Gradul I	Gradul II	Gradul III
Băieţi	0,5%	80 ×	10 × (băieţi)	5 ×	1,8%
Fete	0.1%	—	200 × (băieţi)	20 ×	1,8%

Simptome şi semne clinice. Semnul clinic major este *vărsătura cronică.* Debutează între a 2-a şi a 4-a sau a 6-a săptămînă de viaţă, niciodată imediat după naştere ca în hernia hiatală prin alunecare, sau ca în spasmul piloric. După vîrsta de 3 luni boala apare cu totul excepţional. Anterior debutului, sugarul se dezvoltă normal. La prematur debutul poate fi mai tardiv.

Vărsăturile debutează după un interval liber, asimptomatic, se intensifică progresiv, sînt explozive, emise în jet, după fiecare masă. Apar după supt la un interval relativ scurt, sînt frecvente (uneori după toate mesele), mai abundente decît cantitatea de lapte ingerat (stază gastrică precedentă), au reacţie acidă, au un conţinut pur alimentar, nu conţin niciodată bilă, iar în cazuri grave conţin hematină. Nu sînt influenţate de schimbarea laptelui sau de „îngroşarea“ lui; dacă boala durează de mai multă vreme, vărsătura conţine mucus şi are miros de acizi graşi inferiori (atonie şi dilataţie gastrică). Plînsul şi neliniştea sugarului, expresia chinuită a feţei exteriorizează durerea pricinuită de contracţiile spastice ale stomacului. *Pseudoconstipaţia* este consecutivă cantităţii insuficiente de alimente care trec prin pilor; scaunele sînt rare şi puţin abundente, uneori scaunul este emis în jet, de culoare verzuie (diaree de foame; diagnostic diferenţial cu „dispepsiile“ acute). *Undele peristaltice gastrice* sînt mai evidente imediat după ingestia de alimente; sînt spontane sau provocate (prin excitare mecanică). Apar în regiunea epigastrică, avînd direcţia de la cardie către pilor; abdomenul superior este destins. *Tumoarea pilorică* se palpează inconstant puţin deasupra ombilicului, în afara şi la dreapta liniei mediane. Este mobilă, avînd forma ovoidă şi mărimea unei măsline; uneori tumoarea se palpează sub ficat. Fiind situată profund, este adesea mascată de ficat, care depăşeşte totdeauna marginea costală. Este mai uşor palpată imediat ce sugarul a vărsat. *Scăderea în greutate* este la început lentă, apoi se accentuează (scăderea turgorului); este cu atît mai rapidă cu cît sugarul este mai mic. Ţine de deficitul de aport (pierderi prin vărsături). Se ajunge repede la *deshidratare.* Boala poate antrena alcaloză metabolică (ionograma arată hipoclorurie şi creşterea rezervei alcaline), precum şi hipopotasemie. *Oliguria* antrenează reţinerea de metaboliţi acizi, care tind să compenseze alcaloza. *Apetitul* este păstrat, sugarul fiind înfometat. *Fizionomia* copilului este caracteristică: expresia chinuită a feţei, zbîrcituri ale frunţii, agitaţie sau

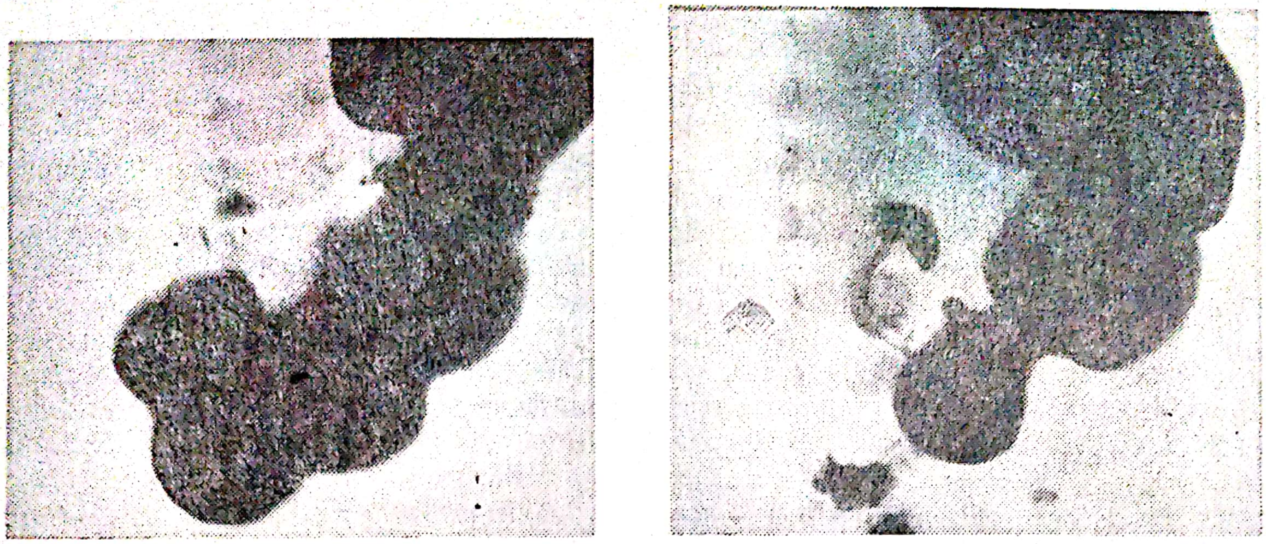


Fig. 100. Stenoză hipertrofică congenitală a pilorului; aspect radiografic. A — Unde peristaltice; sindrom de „luptă pilorică"; B. Canal piloric (C. Tărărăscu).

apatie. Ca urmare a inaniției, scade *rezistența la infecții*, apărînd deseori bronhopneumonie, otită medie, pemfigus, infecții cutanate, septicemie.

Semnele radiologice sînt patognomonice (fig. 100, A și B). Se examinează stomacul imediat după ingerarea pastei baritate, la 4 ore și la 24 de ore. Se notează: *undele peristaltice*, sindromul de hiperkinezie sau sindromul de luptă pilorică (apar imediat după ingerarea bariului, sînt vizibile în special pe marea curbură, traduc efortul stomacului de a-și împinge conținutul prin pilorul stenozat, sînt neeficiente, multă vreme netrecînd nimic prin pilor și sînt urmate de o perioadă de relaxare, perioadele de hiperkinezie alternînd cu perioadele de acalmie); *aspectul canalului piloric*, care este filiform (de 1—2 mm), alungit (4—5 cm sau mai mult), rigid (aspectul de cioc al regiunii antrale) și scobit la baza bulbului, permite aprecierea dimensiunilor și importanța stenozei; punerea în evidență a strîmtorii canalului piloric este semnul radiologic major; *ritmul evacuării stomacului* (în primele 5—30 de minute conținutul baritat nu trece prin pilor); după acest interval începe evacuarea lentă și insuficientă; *staza gastrică* (semn de mare valoare; după 4 ore rămîne în stomac o cantitate apreciabilă de substanță opacă: mai mult de 20—30%); *modificarea formei stomacului* (dilatare prepilorică contrastînd cu restul stomacului), contractat și luînd aspect de stomac în cuvetă; apare pînă la urmă o atonie prin epuizare (asistolie gastrică). Examenul radiologic trebuie făcut în decubit lateral drept; imaginea este patognomonică chiar în cazuri neclare din punct de vedere clinic.

Diagnostic pozitiv: vărsături explozive, deshidratare, creștere ponderală nesatisfăcătoare, înfometare, constipație, tumoare „olivară" palpabilă în cadranul abdominal superior drept, canal piloric lung și filiform (radiologic), stază gastrică (clinic și radiologic).

Diagnostic diferențial. Sînt luate în discuție toate cazurile de vărsături cronice la sugar. Vărsăturile nebilioase, apărute încă din primele zile ale vieții elimină aproape sigur diagnosticul de stenoză hipertrofică de pilor. Formele precoce de stenoză hipertrofică de pilor (10%) comportă discuții cu *atreziile congenitale de pilor* (foarte rare) care se disting prin apariția vărsăturilor la cîteva ore după naștere. *Stenozele congenitale ale duodenului* se manifestă cu vărsături în jet și unde peristaltice vizibile. Cînd obstrucția este completă, vărsăturile apar imediat după naștere. Cînd însă stenoza este incompletă, manifestările clinice pot apărea după mai multe zile sau chiar săptămîni de la naştere. Vărsăturile sînt bilioase, pentru că de cele mai multe ori stenoza este localizată sub ampula Vater. *Malpoziţiile cardio-tuberozitare* (herniile hiatale) se manifestă cu vărsături ce apar imediat după naştere şi durează pînă la începutul anului al doilea de viaţă. *Calazia şi acalazia esofagului* se deosebesc uşor de stenoza hipertrofică de pilor atît prin caracterul vărsăturilor (apar în primele zile de la naştere), cît şi prin faptul că aceste vărsături sînt corectate uşor prin punerea sugarului în poziţie ortostatică (diagnosticul este precizat prin examenul radiologic). *Spasmul piloric* se aseamănă cel mai mult cu stenoza hipertrofică de pilor, în a cărei componentă funcţională există în realitate (spasmul piloric are semne radiologice caracteristice care îl deosebesc de stenoza hipertrofică de pilor). Se mai face diagnosticul diferenţial cu *hipertensiunea intracraniană*, *hiperplazia adrenală congenitală* (pseudohermafroditism, virilizare, hiperpotasemie, insuficienţă adrenală), *pancreasul inelar* (vărsături bilioase), septicemia şi infecţia urinară cronică (urocultură, hemocultură).

Evoluţie şi prognostic. Dacă nu se stabileşte diagnosticul la timp şi boala evoluează fără tratament, sugarul se caşectizează progresiv şi moare prin denutriţie. Vărsăturile se răresc pe măsură ce boala evoluează, apar mai tîrziu, după masă, dar sînt mai abundente. Pe fondul de distrofie avansată pot apărea complicaţii grave (exsicoză şi infecţii intercurente). Dacă diagnosticul a fost pus într-un stadiu precoce şi sugarul este pregătit corect pentru intervenţia chirurgicală, mortalitatea operatorie este sub 1%.

Tratamentul este medical şi chirurgical. *Tratamentul medical* poate fi încercat în cazurile în care starea de nutriţie permite temporizarea intervenţiei chirurgicale [1]. Se începe cu mese în cantitate mică şi la intervale scurte, administrate de preferinţă cu linguriţa (o linguriţă la 10—15 minute, crescîndu-se treptat cantitatea). Se foloseşte lapte matern sau un lapte pulbere degresat şi zaharat 5—10 sau chiar 15%. Metoda *„îngroşării" alimentului* poate da rezultate bune. Spălătura gastrică cu 50—100 ml apă fiartă şi răcită la 38° şi adaos de bicarbonat de sodiu 1% se practică cînd staza este mare şi starea sugarului permite. Tratamentul antiemetic foloseşte: Rp. *Tra* de beladonă 20 de picături, bromură de sodiu 1 g, bicarbonat de sodiu 1,50 g, sirop 30 g, apă 70 ml (o linguriţă conţine o picătură de tinctură beladonă şi 0,05 g bromură de sodiu). Dozele sînt de 3 linguriţe/zi înaintea vîrstei de 2 luni, 4—5 linguriţe/ /zi la 2—4 luni şi 5—6 linguriţe/zi după vîrsta de 4 luni. Fenobarbitalul (2—6 cg/ /zi sau 8—15 mg de 3—4 ori/zi cu 1/2—1 oră înainte de masă) este un bun sedativ. Se poate prescrie: Rp. Fenobarbital sodic 0,10 g, *tra* beladonă 10 picături, bromură de sodiu 1 g, bicarbonat de sodiu 1,20 g, sirop simplu q.s.ad. 150 ml — ds. int. 8—10 linguriţe/zi (înaintea meselor). Se mai poate folosi poţiunea cu citrat de sodiu, dar cele mai bune efecte antiemetice le are clorpromazina (Clordelazin) 1—3 mg/kg.corp/zi. S-a folosit mult şi atropina în formula: Rp. Sulfat neutru de atropină 0,001 g, apă distilată 10 ml. — ds. int. cîte o picătură cu 15—20 minute înaintea meselor, crescîndu-se progresiv la 3—5 picături de 6—9 ori pe zi (10 ml = 200 de picături; 1 picătură conţine 1/200 mg atropină). Se mai recomandă *nitratul de methscopolamină* [2] 0,1 mg în soluţie, oral sau s.c., 10—15 minute, înainte de fiecare masă. Această terapie este necesară la bolnavul spitalizat 2—4 săptămîni pentru diagnostic (debut tardiv) sau pentru reechilibrare. *Rehidratarea* va ţine seamă că exsicoza se însoţeşte, în mod obişnuit, de alcaloză, hipocloremie şi hipopotasemie. În faza acută se suspendă temporar orice administrare orală, introducîndu-se intravenos, cu seringa, soluţie clorurosodică 9‰ (20—30 ml/kg.corp), după care se transfuzează hidrolizate de proteină, plasmă sau sînge, încă 20—30 ml/kg.corp. După redresarea circulaţiei se continuă rehidratarea intravenoasă lentă cu 80—110 ml/kg.corp/zi cu o soluţie glucozată 5—10%, la care se adaugă electroliţi (Na, K, Cl) în funcţie de ionogramă. Rehidratarea preoperatorie durează 36—48 de ore şi nu se intervine chirurgical decît după ce s-a realizat echilibrul hidric şi electrolitic (Na şi Cl) şi a fost corectat deficitul potasic. *Tratamentul chirurgical* se practică în toate cazurile în care rezultatele bune nu au început să apară după cel mult 10 zile de tratament medical, cînd există semne radiologice certe sau cînd deficitul depăşeşte 1/7 din greutatea vîrstei. Se intervine după tehnica lui Frèdet-Ramstedt (piloromiotomie extramucoasă), o metodă simplă, benignă, de eficacitate constantă şi imediată. În prima zi după intervenţie 50% din cantitatea necesară de apă şi săruri se administrează parenteral şi 50% oral. Dacă toleranţa digestivă este bună, începînd din ziua a doua se trece la aportul oral exclusiv. Dacă reapar vărsăturile se reia perfuzia timp de 8—12 ore. În primele 3 zile după operaţie se administrează cîte 5 mEq potasiu pe Kg. corp şi zi. *Prognosticul* este bun.

---

[1] Lentoarea însănătoşirii, rata mare de insuccese, necesitatea spitalizărilor prelungite au dus virtual la abandonarea tratamentului nechirurgical.

[2] Eumydrin, atropină metilnitrat. Anticolinergicele sau agenţii blocanţi colinergici dau rezultate bune.

MEGACOLONUL

Este un sindrom a cărui simptomatologie clinică şi radiologică este dată de dilataţia considerabilă a unui segment din colon. La copil se cunosc trei tipuri de megacolon, avînd fiecare o patogenie şi o terapeutică diferită: *megacolonul congenital* (boala Hirschsprung, megacolonul aganglionar); *megacolonul organic dobîndit*, secundar unei leziuni subiacente care afectează anusul sau intestinul; *megacolonul „idiopatic“* (funcţional).

Megacolonul congenital aganglionar sau boala Hirschsprung este cea mai frecventă formă la sugar (rata este mai mare la băieţi: 4 la 1; s-a descris şi un *patern* familial particular de *aganglionoză colică totală*).

Anatomopatologic, se produce *dilataţie segmentară colică şi sigmoidiană.* Există extrem de rar şi forme întinse, cuprinzînd colonul în întregime. Colonul este enorm, îngroşat şi prezintă *hipertrofie musculară*, deşi nu există nici un obstacol *mecanic* dedesubtul segmentului dilatat. La sfîrşitul porţiunii dilatate, în zona rectosigmoidiană, intestinul prezintă un segment îngustat de 4—25 cm. Aspectul macroscopic este aproape normal, intestinul fiind însă mai rigid, mai fix decît un segment recto-colic normal. *Examenul histologic* al porţiunii strîmtate (îngustate) relevă leziunea iniţială, congenitală a megacolonului: lipsă totală în plexul intramural a celulelor ganglionare parasimpatice (plexurile Auerbach şi Meissner). Segmentul aperistaltic, denervat, poate prezenta în porţiunea sa proximală ulceraţii ale mucoasei (foarte rar, perforaţii), este foarte subţire şi este urmat, de asemenea, proximal, de un colon neimplicat organic, dar foarte dilatat. Aceste modificări histologice sugerează o „aplazie neurogenă“ a megacolonului.

Patogenia megacolonului a fost mult controversată. Teoria ageneziei nervoase a segmentului subiacent dilataţiei este admisă, bazîndu-se pe studii experimentale şi anatomopatologice. Segmentul recto-sigmoidian strîmtat subiacent dilataţiei este lipsit de ganglionii nervoşi motori din plexurile Auerbach şi Meissner. Această agenezie nervoasă congenitală face ca la nivelul segmentului aganglionar să nu mai existe un peristaltism normal pentru evacuarea materiilor fecale; contracţiile rămîn ineficiente în acest segment. În schimb colonul de deasupra segmentului aganglionar, avînd un peristaltism normal, „luptă“ împotriva obstacolului funcţional, se dilată şi se hipertrofiază. *Cauza* ageneziei ganglionare nu se cunoaşte încă.

Semne şi simptome clinice. Formele grave („forme maligne“), tipice, sînt precoce (de la naştere). Boala debutează cu dificultatea şi tardivitatea eliminării meconiului (cam în a 4-a — a 5-a zi). Ulterior, se instalează o constipaţie rebelă: scaunele sînt foarte rare (la 3—4 şi chiar 10—12 zile), constînd din eliminarea unei mase de materii fecale extrem de abundentă. Sonda rectală sau clismele evacuatoare nu aduc de cele mai multe ori nici o ameliorare. Uneori, dificultatea de evacuare îmbracă aspectul ocluziei intestinale neonatale (au fost cazuri operate fără a se găsi obstacol, ci numai materii fecale în cantităţi mari şi spasmul segmentului intestinal terminal). În această perioadă *precoce* nu se constată dilataţia segmentului proximal al colonului. Perioada neonatală de evoluţie este extrem de periculoasă, terminîndu-se de obicei cu o complicaţie (boala Hirschsprung însumează 15—20% din cauzele de ocluzie la nou-născut): ocluzie; perforaţie, urmată de peritonită; bronhopneumonie. *În perioada de stare*, sugarii care depăşesc faza critică iniţială prezintă „triada" descrisă de Hirschsprung la nou-născut: *constipaţia rebelă*, *mărirea de volum a abdomenului* şi *peristaltismul exagerat, vizibil*. În alte cazuri, simptomele apar mai tîrziu, traducînd obstrucţia (ocluzia) intestinală parţială, cu scaune rare, vărsături bilioase (ulterior, fecaloide), distensie abdominală constantă. Pot surveni accese (pusee) de *enterocolită* manifestată cu diaree lichidă şi explozivă, febră şi modificare severă a stării generale (aproximativ 50% din bolnavi evoluează astfel), episoadele diareice severe putînd antrena modificări inflamatorii şi ischemice acute (totuşi, septicemia şi/sau perforaţia sînt neobişnuite). Dacă simptomele din perioada de sugar nu sînt evidente, boala va fi diagnosticată pe baza: existenţei unei *constipaţii* persistente, aspectului „şnuruit" al scaunului, măririi de volum a abdomenului cu vene superficiale proeminente şi unde peristaltice vizibile. La palparea abdomenului se simt fecaloame. Tactul rectal, asociat cu palparea abdominală ne permite, uneori, să simţim sigmoidul dilatat şi indurat. Canalul anal şi cel rectal sînt *lipsite* de materii fecale; poate fi simţită îngustarea. Dacă segmentul este scurt, degetul poate fi izbit de *flatus* sau de un scaun exploziv. Asocierea: impact fecal colonic şi rect gol — este sugestivă pentru diagnostic. Accesele intermitente ocluzive prin impact fecal, anemia hipocromă şi dezvoltarea insuficientă a copilului se asociază constant.

Principalele *examene paraclinice* sînt *biopsia rectală*, practicată la 3,4 şi 5 cm de orificiul anal care evidenţiază histologic aganglionoza (absenţa celulelor ganglionare în segmentul strîmtat) şi examinarea *radiologică a abdomenului* (cadrul colic apare dilatat în timp ce colonul pelvin apare lipsit de aer în ortostatism şi lateral). La *irigoscopia baritată* se constată prezenţa unui segment strîmtat (segmentul „aganglionar") situat în porţiunea terminală a intestinului (regiunea recto-sigmoidiană). Deasupra acestei îngustări, colonul se lărgeşte considerabil. Trebuie introdusă o mică cantitate de bariu direct pe cateterul fixat puţin deasupra sfincterului anal (altfel, imaginea segmentului strîmtorat poate să nu apară). Filmele înregistrate după evacuare, la 12—48 de ore arată bariu rezidual în cantitate mare.

Tratamentul megacolonului congenital este *chirurgical* şi constă din rezecţia zonei aganglionare recto-sigmoidiene, cruţîndu-se sfincterul. *Tratamentul medical* se poate aplica în formele uşoare sau nesigure (este un tratament simptomatic, adjuvant, de aşteptare pînă în momentul intervenţiei chirurgicale). Urmăreşte să combată staza fecală, prin evacuarea regulată (clisme, laxative) a intestinului. Regimul alimentar va fi sărac în reziduuri. Clismele înalte, călduţe, simple sau uleioase se pot face zilnic, la 2—3 zile, sau de cîte ori este necesar. Se vor folosi în general laxative uşoare (ulei de parafină). Purgativele drastice agravează situaţia. Masajele abdominale şi, mai tîrziu, gimnastica abdominală constituie mijloace adjuvante folositoare. Rezecţia segmentului aganglionar se temporizează pînă ce sugarul are vîrsta de minimum 6 luni. Rehidratarea preoperatorie este indispensabilă. Se efectuează *colostomia* segmentului la care s-a demonstrat (pe secţiuni efectuate intraoperator, la gheaţă) că nu există celule ganglionare. De asemenea, înainte de efectuarea anastomozei definitive trebuie dovedit că porţiunea proximală secţiunii de rezecţie are celule ganglionare. Se folosesc: procedeul abdominal-peritoneal cu anastomoză cap la cap, procedeul Duhamel cu modificarea Grob (reduce complicaţiile tardive: incontinenţă fecală sau urinară) sau tehnica Soave, cea mai utilizată în prezent. Dacă este implicat colonul în totalitate, se preferă *ileostomia*. În caz de *enterocolită*, prezentă clinic şi vizibilă radiologic (aspect tipic de „zimţi de fierăstrău“), înainte de intervenţie se fac irigaţii saline pînă la normalizarea scaunelor.

INVAGINAŢIA INTESTINALĂ (INTUSSUSCEPŢIA)

Este o formă de ocluzie intestinală caracterizată prin pătrunderea unui segment de intestin în segmentul următor (subiacent), excepţional, în cel supraiacent (invaginaţie retrogradă). Ocupă, alături de hernia inghinală strangulată, primul loc printre cauzele mecanice de ocluzie intestinală în primul an de viaţă, survenind mai frecvent (de 2—3 ori) la băieţi decît la fete.

Etiologic, invaginaţia intestinală apare în cele mai multe cazuri la sugari în vîrstă de 4—7 luni, în plină sănătate. S-a presupus că ar putea fi favorizată de o mobilitate anormală a cecului şi ileonului şi de hiperperistaltismul intestinal caracteristic vîrstei. Au mai fost incriminaţi ca factori favorizanţi: diareea, constipaţia, anomaliile diverse (diverticulul Meckel), invaginaţia apendicelui, corpii străini, fecaloamele mari, prezenţa viermilor intestinali, polipii, papiloamele sau alte tumori, fibroza chistică etc. Orice cauză care tulbură peristaltismul intestinal normal al sugarului poate provoca invaginaţie.

Mecanismul de producere ţine de obstacolul mecanic (tumoare, fecalom), spasmul local, turgescenţa edematoasă a valvulei Bauhin (formează un obstacol în progresiunea conţinutului intestinal). În mod normal, segmentul intestinal care trebuie să-şi împingă conţinutul se contractă şi îşi diminuă calibrul. Inelul de contracţie indurat poate fi împins în segmentul următor printr-o mişcare peristaltică mai energică. Această pătrundere (telescopaj) se produce mai uşor cînd mişcarea peristaltică întîlneşte o „undă“ antiperistaltică, ceea ce, după unii autori, ar explica şi frecvenţa invaginaţiei în porţiunea ileo-cecală (din cauza mişcărilor antiperistaltice ale cecului şi colonului ascendent).

Anatomopatologic, invaginaţia se produce aproape constant în sensul peristaltismului. Prin invaginare descendentă a unui segment de intestin se formează o tumoare cu un cilindru intern, unul mediu şi unul extern (teaca). Extremitatea liberă în lumenul intestinal se numeşte cap, iar marginea circulară rezultată din îndoirea tecii este coletul (gîtul) invaginaţiei. Mezenterul este comprimat între cilindrul mijlociu şi cel intern, rezultînd tulburări circulatorii şi trofice grave (hemoragii, necroză şi sfacelare). În 80% din cazuri invaginaţiile sînt *ileo-cecale*. Uneori intestinul rămîne permeabil şi bine vascularizat, şi se poate desinvagina spontan. De obicei însă, se produce rapid o tumefacţie (prin edem şi hemoragii, secundare tulburării întoarcerii venoase şi stazei venoase), ducînd la ocluzie (prin încarcerare) intestinală completă şi — eventual — perforaţie şi peritonită.

Simptome şi semne clinice. Debutul este brusc, în plină sănătate, cu *dureri abdominale episodice*, *violente*, *paroxistice*, *intermitente* (cedează după 3—10 minute, copilul se linişteşte, adoarme, pentru ca după 15—30 de minute să apară o criză nouă). Acest semn este patognomonic. Sîngele şi mucusul în scaun apar după 6—8—12 ore de la debut (vizibil spontan sau evidenţiabil prin tact rectal: sînge pe degetul de mănuşă). *Vărsăturile* sînt alimentare, apoi bilioase, uneori fecaloide. Oprirea tranzitului gazelor şi materiilor fecale survine ulterior, traducînd *ocluzia intestinală*. Palparea *tumorii de invaginaţie* („cîrnatul de invaginaţie“) este un semn neobligatoriu pentru diagnostic fiind greu de demonstrat. În perioada preocluzivă, care durează 20—24 de ore, starea generală a sugarului (cu excepţia agitaţiei în timpul crizelor dureroase) nu este alterată; temperatura şi pulsul sînt normale. În a doua perioadă (de ocluzie) apar febră şi semnele generale de intoxicare; vărsăturile, devin incoercibile; abdomenul este sensibil şi meteorizat, iar agitaţia iniţială este înlocuită de o stare de epuizare, de prostraţie. Se produce colaps, pierderea conştienţei şi moartea (în 4—6 zile). În cazuri rare *diareea* este un simptom precoce. Există şi cazuri în care accidentul persistă cîteva zile (ocluzia nu este completă) şi boala evoluează sub forma unor „atacuri“ de enterocolită.

Examenul radiologic prin irigoscopie baritată (care ea însăşi poate produce desinvaginarea) decelează: imagine de *amputaţie* a unui segment colic (bariul se opreşte la nivelul apexului), imagine *lacunară*, bariul pătrunzînd în teacă (invaginaţia văzută din faţă se prezintă sub formă de *cocardă*). În *evoluţie*, dezinvaginarea (vindecarea spontană) este posibilă, dar rară. Dacă nu se intervine chirurgical în primele 20—24, maximum 36 de ore, se produce moartea.

Diagnosticul diferenţial. Tumoarea de invaginaţie poate fi confundată, în forma ileo-cecală, cu o peritiflită; lipsesc însă toate semnele unei inflamaţii acute; în acest caz se mai face diagnosticul diferenţial cu hidrocolecistul, chistul mezenteric şi cu tumorile abdominale; de asemenea, cu enterocolita „dizenteriformă,“ rectocolita, enterocolita ulcero-necrotică, polipii rectali, fisura anală (sînge roşu la tactul rectal), peritonitele acute, apendicita acută, perforaţia diverticulului Meckel.

Prognosticul este foarte sever dacă dezinvaginarea nu se face în 24 de ore. Netratată, invaginaţia sugarului este mai totdeauna mortală. Infarctizarea intestinului chiar din a doua zi este atît de avansată încît impune rezecţia intestinală. Graţie posibilităţilor perfecţionate de combatere a şocului şi ileusului, pot fi recuperate cazuri care păreau pierdute.

Terapeutic, purgativele sînt absolut contraindicate. În primele 24 de ore se poate încerca, cu prudenţă, dezinvaginarea prin clismă baritată, care oricum se practică înaintea intervenţiei chirurgicale (localizează invaginaţia). Deşi încă controversată, metoda este inofensivă dacă se respectă următoarele recomandări: a) nu va fi încercată reducerea dacă boala este mai veche de 24 de ore sau dacă există semne clinice de strangulare, perforaţie sau toxicitate severă; b) soluţia baritată va fi introdusă lent, printr-un cateter fixat în rect, menţinînd irigatorul la înălţimea de 1 m faţă de masa radiologică; c) în timpul tentativei de reducere nu se va exercita presiune manuală asupra abdomenului (risc de perforaţie); d) reluarea fluxului în ileon va fi controlată radiologic după evacuarea bariului. Dacă se produce dezinvaginarea, se urmăreşte sugarul cîteva zile deoarece este posibilă reproducerea accidentului. Dacă în 24 de ore tranzitul se normalizează, vindecarea este certă. În caz contrar (50% din cazuri) se intervine *chirurgical*, nu mai tîrziu de 24 — 36 de ore. Pregătirea preoperatorie şi tratamentul postoperator sînt de mare importanţă. Se va ţine seama că în ocluzie, activitatea secretorie gastrointestinală persistă aproape în întregime, în timp ce absorbţia este scăzută. Rezultă acumularea secreţiilor şi gazelor şi distensia considerabilă a abdomenului. Prin vărsături se pierd în plus cantităţi importante de apă şi electroliţi, ajungîndu-se rapid la exsicoză, dezechilibru acido-bazic şi colaps. Orice administrare orală excită secreţia şi accentuează vărsăturile. În aceste condiţii, este logică *aspiraţia duodenală continuă* (micşorează distensia abdominală prin sustragerea unei cantităţi importante de secreţii) și *reechilibrarea hidroelectrolitică* prin perfuzie venoasă (corectează pierderile prin vărsături și prin aspirație). Cum obstrucția este, de obicei, situată jos, se recomandă pentru perfuzie o cantitate de 100—150 ml/kg.corp dintr-o soluție mixtă, compusă din glucoză 5—10%, la care se adaugă electroliți în cantitate calculată după rezultatele ionogramei. Este bine ca intervenția să fie făcută în condițiile unui echilibru hidroelectrolitic și acidobazic optim. După intervenție se continuă rehidratarea parenterală și se adaugă potasiu 2,5—3 mEq/kg.corp/zi, dacă funcția renală este normală. După intervenție rata recurenței este scăzută.

DUREREA ABDOMINALĂ RECURENTĂ

Pe loturi întîmplătoare s-a evaluat că unul din nouă copii de școală au avut cel puțin 3 episoade de dureri abdominale care au determinat întreruperea școlii mai mult de 3 luni (cumulat).

Etiologie. Cauza este *organică* în 10% din cazuri: boli ale tractului gastrointestinal (ulcer peptic, parazitoze intestinale), colecistopatii, hepatită cronică paucisimptomatică, boli ale tractului urinar, boli ale peretelui abdominal, boli extraabdominale variate. Apendicita cronică, limfadenita mezenterică și oxiuriaza sînt mai rar cauze de durere abdominală decît s-a considerat. În 90% din cazuri durerea reprezintă o reacție la *stress-ul emoțional.* Incidența este mai mare la vîrsta de 5 pînă la 10 ani. Băieții sînt mai frecvent afectați.

Tablou clinic: semne și simptome. În accesele recurente durerea se localizează cel mai frecvent în regiunea ombilicală și periombilicală. „Criza“ durează de la 1 oră la 24 de ore și se asociază cu paloare, grețuri, vărsături și, uneori, subfebrilitate. Rareori durerea iradiază. În perioadele dureroase se asociază frecvent „probleme“ emoționale, preocupări particulare sau factori de *stress* surveniți în viața copilului. Tulburările emoționale au comune anxietatea, dificultățile de adormire (tulburările de somn), enurezis-ul, anorexia pînă la repulsie pentru mîncare, dificultățile școlare și neplăcerea frecventării școlii. Anamneza familială de migrenă sau tulburări gastrointestinale poate fi prezentă. În anamneza personală se poate nota că bolnavul a avut în copilăria precoce „colici abdominale“ sau simple „dureri de burtă“. Durerea abdominală nu are relații cu starea și activitatea intestinală. Periodic, durerea poate apărea în cursul mesei sau înainte de plecarea copilului la școală. Examenul obiectiv trebuie practicat atît în criză cît și între crize. Bolnavul trebuie examinat complet. Abdomenul este suplu. Durerea este de obicei discretă și difuză („surdă“). Discomfortul de-a lungul colonului descendent este comun. Acest model clinic este cel al „abdomenului dureros recurent“ emoțional, fără cauză organică. *Cauzele organice* sînt sugerate de alte modalități de debut, localizări variate altele decît cele periombilicale sau ombilicale, anamneză familială negativă pentru migrenă, absența în antecedentele familiale, la vîrsta de sugar, a colicilor abdominale și a episoadelor de vărsături și diaree.

Examene de laborator și *radiologice.* Se efectuează curent examenul sumar de urină, hemograma , VSH, reacția la tuberculină și testul pentru hemoragii oculte în scaune. Dacă tabloul este atipic, căutarea unor cauze organice se impune; se vor practica uroculturi sau coproculturi, urografie intravenoasă și/sau cistografie micțională, examenul baritat al tractului gastrointestinal (în special superior) și, eventual, colecistografia, aciditatea gastrică, examenul coproparazitologic, tubajul duodenal cu investigații diverse, inclusiv pentru *giardia duodenalis.*

Tratamentul va fi diferențiat în funcție de cauză. Formele organice beneficiază de terapia cauzală specifică. Formele emoționale trebuie abordate pe principii educaționale, prin eliminarea factorilor de *stress* și prin sedare sau tranchilizare. Medicamentele trebuie folosite cît mai puțin.

BOALA PEPTICĂ

Creşterea incidenţei ulceraţiilor peptice la copil este în legătură şi cu perfecţionarea tehnicilor de diagnostic. 50% din cazuri apar la vîrsta de 7—11 ani, raportul *băieţi : fete* fiind de 2 : 1, iar raportul *ulcer gastric : ulcer duodenal* de aproximativ 9 : 1. *Ulcerul peptic* se *clasifică* pe baza simptomelor şi a răspunsului la tratament în 4 tipuri. *Tipul I* cuprinde formele acute primare, apare în *primii 2 ani de viaţă* şi evoluează în multe cazuri cu hemoragii şi perforaţii. *Tipul II* cuprinde formele discrete sau moderate care răspund favorabil la tratamentul medical şi se vindecă complet în cîteva săptămîni. *Tipul III* cuprinde formele cronice, care evoluează cu remisiuni şi exacerbări, şi sînt rezistente la tratamentul medical. *Tipul IV* constă din ulceraţii acute şi puţin dureroase, secundare accidentelor, intervenţiilor chirurgicale, infecţiilor şi administrării unor medicamente (corticosteroizi, aspirină etc.).

Tabloul clinic de la adult este rar întîlnit la copil. *Durerea* reprezintă, şi la copil, principalul simptom, dar caracterele tipice şi localizarea epigastrică este prezentă numai la copilul mare. La copiii mici durerea este *periombilicală* sau *generalizată* şi nu „respectă" ritmicitatea prînzurilor. Boala peptică *secundară* este mai frecventă sub vîrsta de 2 ani şi poate debuta cu hemoragie sau perforaţie.

Tubajul gastric şi analiza conţinutului nu relevă hipersecreţie şi hiperaciditate atît de semnificative, ca în sindromul Zollinger-Ellison, de exemplu. *Radiologic*, pot fi evidenţiate semne de ulceraţie, deformare sau hipermotilitate duodenală. Motilitatea exagerată poate masca *nişa* pentru că bariul trece foarte rapid prin bulb.

Diagnosticul pozitiv se sprijină în forma *acută* pe prezenţa hemoragiei gastrointestinale, foarte importantă la nou-născut şi sugar, sau a perforaţiei (poate fi primul semn). În formele cronice cele mai importante criterii sînt durerea ciclică, calmată de alimentaţie, anamneza familială comună (20—30%) şi, eventual, radiografia serială pozitivă.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu *toate* cauzele de dureri abdominale recurente la copilul mare. *Sindromul Zollinger-Ellison* va fi de asemenea luat în discuţie. Este produs de o tumoare pancreatică „nebeta", cu hipersecreţie gastrică masivă şi ulceraţie peptică intractabilă. Hipersecreţia şi ulceraţia sînt determinate de hormonul ulcerogenic elaborat de ţesutul pancreatic tumoral. Durerea abdominală intensă şi intermitentă, hematemeza, melena, diareea cu caracter steatoreic, hipertrofia mucoasei gastrice, dilataţia duodenală şi edemul mucoasei intestinului subţire completează tabloul. Boala Zollinger apare după vîrsta de 8 ani.

Complicaţiile ulcerului peptic sînt perforaţia gastrică sau duodenală, hemoragia şi, rareori, stenoza duodenală.

Tratamentul profilactic are mare valoare la copil (evitarea sau limitarea medicaţiei corticosteroide, dacă nu are indicaţie strictă; „pansamentele" gastrice cu Ulcerotrat). Bolnavii diagnosticaţi vor fi reţinuţi la pat numai dacă au semne de hemoragie, perforaţie sau stenoză duodenală, în care cazuri decizia *chirurgicală* este imperioasă. În „formele medicale" sînt de folos tubajul de drenare a stomacului, repetat mai multe zile în perioadele dureroase şi alimentaţie din oră în oră, pînă la dispariţia durerii. *Dietetic* vor fi evitate alimentele care produc durere (supă de carne, ceai, cafea, condimente, băuturi carbogazoase etc.). Antiacidele, la fiecare 1—2 ore şi la culcare, sînt utile iniţial, iar anticolinergicele numai în ulcerul duodenal cu hipersecreţie gastrică prezentă.

Prognosticul va ţine seama de tendinţa spontană spre vindecare la tipurile I, II şi IV ale sugarului şi copilului mic, dacă nu s-au produs complicaţii chirurgicale; 50% din cazurile aparţinînd tipului III au evoluţie cronică, persistînd şi la adult. *Recidivele* întunecă prognosticul şi au indicaţie chirurgicală.

PARAZITOZE INTESTINALE

Oxiuriaza (enterobiaza, infecţia cu oxiuri) este determinată de un vierme acciform, *Enterobius (Oxyuris) vermicularis* şi este semnalată în toată lumea. Viermele are sediul în cec şi colon, în stare adultă. De acolo, femela adultă iese în afară, în special noaptea, şi depune mii de ouă pe pielea încreţită a anusului, determinînd prurit intens. Prin gratare, ouăle se prind pe vîrful degetelor şi sub unghie. Ducerea degetelor la gură şi înghiţirea ouălor permite autoinfestarea. De asemenea, contaminarea lenjeriei permite răspîndirea infecţiei la noi gazde, în special la alţi membri ai aceleiaşi familii.

Dintre *semnele şi simptomele clinice* cea mai comună manifestare este pruritul anal, mai intens în timpul nopţii. La fetiţe prezenţa vulvitei poate antrena şi un prurit vulvar. Apendicita acută survine rar şi este consecinţa pătrunderii parazitului în lumenul apendicelui. Diagnosticul de *laborator* se bazează pe depistarea la microscop a ouălor, care sînt ovale, cu o suprafaţă netedă (50—60/20—30 microni). Larvele pot fi direct vizibile prin învelişul translucid. Viermii adulţi pot fi văzuţi în scaun. Pentru colectare se folosesc benzi adezive transparente, fixate perianal. Se aplică apoi banda pe o lamă de sticlă, deasupra unei picături de toluen şi se examinează la microscop. Diagnosticul poate fi de asemenea susţinut — dacă manifestările sînt atipice — şi cu ajutorul uroculturii, urografiei intravenoase, cistografiei micţionale şi radiografiei gastrointestinale, pentru excluderea altor afecţiuni.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe: pruritul anal, în special nocturn, prezenţa viermilor vizibili în scaun şi a ouălor pe pielea perianală.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu alte cauze de prurit anal sau vulvar. În cazuri dubioase se face proba terapeutică. *Tratamentul* preventiv vizează infecţia intrafamilială încrucişată, prin tratarea simultană a întregii familii. Curativ, sînt folosiţi diferiţi agenţi antiparazitari. Compuşii de piperazină (citrat, adipat, hidrat sau fosfat) sînt netoxici, în doză terapeutică şi sînt larg folosiţi sub formă de sirop. Se foloseşte o doză de 50 mg/kg. corp (maximum 2 g/zi) în serii de 7 zile (Vermicid sau Nematocton sirop 10% cu 0,65 g hidrat de piperazină la o linguriţă). Cura poate fi repetată după o săptămînă, rata vindecării fiind mare. Pamoatul de pirviniu (Vermigal suspensie 10 mg/ml, Vanquin, Povan, Molevac) se administrează în doză unică de 5 mg/kg. corp sau 50 mg (1 linguriţă) la 10 kg. greutate corporală (doza maximă: 0,25 g/zi). Se poate repeta după 2 săptămîni. Poate produce greţuri şi vărsături şi colorează scaunele în roşu. Mai pot fi folosite Pirantel şi Mebendazol (v. Index). Dintre măsurile generale sînt de reţinut igiena personală strictă (împiedică autoinfestarea), lenjerie (inclusiv noaptea) astfel confecţionată încît să împiedice contactul degetelor cu pielea perianală; tăierea scurtă a unghiilor şi spălarea atentă a mîinilor; schimbarea frecventă şi fierberea rufăriei de pat (este interzisă scuturarea rufăriei, deoarece împrăştie ouăle).

Ascariaza este produsă de *Ascaris lumbricoides*, vierme rotund, parazit uman cosmopolit. Acolo unde defecaţia este permisă nediscriminatoriu, ouăle sînt depuse pe pămînt, unde rămîn viabile lungi perioade de timp şi contaminează zarzavaturile sau mîinile şi jucăriile copiilor, fiind apoi înghiţite. După incubarea în intestinul subţire. larvele eliberate pătrund prin peretele intestinal în circulaţia portă, ajung în „inima dreaptă“ şi apoi în capilarele pulmonare şi aortă. Evacuate de aici prin tuse, sînt reînghiţite, ajungînd din nou în intestinul subţire, unde se maturizează. După cuplare, femelele depun aproximativ o mie de ouă pe zi.

Clinic, majoritatea cazurilor sînt asimptomatice. În celelalte cazuri, anorexia, tulburările gastrointestinale, durerile abdominale şi scăderea în greutate pot fi atribuite infestării. Prezenţa (eliminarea) viermilor în fecale este concludentă; mai rar, viermii urcă în stomac şi sînt vărsaţi.

Larvele migrate în plămîni pot produce pneumonie acută tranzitorie, cu eosinofilie (sindromul Löffler). Viermii în număr mare din intestin pot produce ocluzie intestinală.

Paraclinic, în absenţa eliminării viermilor în scaune, diagnosticul se stabileşte pe detectarea ouălor în frotiul din fecale (sînt ouă cafenii, colorate de bilă, cu dimensiunea de 60—45 microni, mamelonate, cu un înveliş exterior şi un centru dens).

Diagnosticul pozitiv: prezenţa viermilor rotunzi în fecale, examenul copro-parazitologic pozitiv (prezenţa ouălor), disconfortul abdominal, colicile. *Complicaţiile* severe sînt rare. Se citează: ocluzie intestinală în cazul infestărilor masive (poate fi precipitată de tratament prin producerea de mase de viermi paralizaţi), peritonită, prin perforarea peretelui intestinal, apendicită acută prin obstruarea lumenului, icter obstructiv acut prin blocarea canalului biliar.

Tratamentul nu este urgent la copiii asimptomatici, cu atît mai mult cu cît, în absenţa reinfestării, boala este autolimitată. Medicamentele de elecţie sînt compuşii piperazinici. Hidratul de piperazină 10%, sirop, se administrează în doză de 0,05—0,075 g/kg. corp/zi, fără a se depăşi doza de 2,5 g/zi, doză divizată în 3—4 prize, administrate cu un sfert de oră înaintea meselor, timp de 4 zile. Nu se administrează purgativ. Se poate repeta cura după 1—2 săptămîni. Citratul de piperazină este folosit în doză unică de 100 mg/kg. corp/ (doză maximă la copil: 3 g/zi la o greutate mai mare de 30 de kg.), oral, după masa de dimineaţă. Toxicitatea piperazinei este mică sau absentă. Se mai pot recomanda: Alcopar (befeniu); Decaris (tetramisol); Tiabendazol; Mebendazol; Pirantel — v. Index. *Complicaţiile chirurgicale* pot impune practicarea enterotomiei. În aceste cazuri, piperazina va fi administrată după 2 săptămîni de la intervenţie. *Prognosticul* este bun, cu excepţia infestărilor masive care generează riscul producerii gangrenei intestinului subţire, perforaţiei, peritonitei şi al evoluţiei letale (în foarte rare cazuri).

Giardiaza. *Giardia (lamblia)* este un parazit cu sediul obişnuit în duoden şi jejun. Trofozoizii au formă de pară, cu 4—5 perechi de cili (flageli) mari, 2 nuclei cu cariozomi centrali, 2 corpusculi parabazali şi un diametru total de 12—15 microni. Aspectul general este de „caricatură a feţei de om“. Cele mai multe infestări sînt asimptomatice şi produc simptome discrete.

O manifestare *clinică* comună este *diareea* cu debut insidios. De asemenea, pot apărea steatoree cu scaune foarte spumoase, dureri abdominale vagi şi iritabilitate. Decisivă pentru *diagnosticul pozitiv* este decelarea formei vegetative în sucul duodenal (bila A) sau în scaunele diareice şi a formei chistice în scaunele legate. *Diagnosticul diferenţial* se face cu alte cauze de „abdomen dureros“, cu steatoree cronică de altă cauză, enterita tuberculoasă (la vîrste corespunzătoare) şi amebiaza cronică (în zonele respective ale lumii).

Tratamentul curativ se face cu Metronidazol (Flagyl) 20—50 mg/kg. corp/zi sau 250 mg de 3 ori/zi (la 8 ore), la adolescent. Cura durează 7—10 zile. Se mai pot folosi chinacrină (Mepacrin, Atebrină) 8 mg/kg. corp/zi în 3 prize, timp de 5 zile. Mai recent, a început să fie folosit cu rezultate bune un nou derivat de nitroimidazol (tinidazol, Fasigyn) 50—75 mg/kg. corp, în doză orală unică. În unele cazuri poate fi necesară repetarea dozei.

HEPATITA CRONICĂ

Boala are manifestări clinice variate, conceptul de hepatită cronică menţinîndu-se vag. Criteriile de clasificare pe baze clinico-biologice sînt nesatisfăcătoare aşa încît, în prezent, clasificarea este aproape exclusiv morfologică. Se descriu două forme: *hepatita cronică persistentă* şi *hepatita cronică agresivă* (sau activă), ultima subdivizată în forma benignă (moderat activă) şi forma gravă (foarte activă). Hepatita cronică este mai comună la adolescentele tinere dar poate surveni la orice vîrstă şi orice sex.

Etiologie. Hepatita *virală* deține *rolul esențial* în producerea hepatitei cronice dar boala poate fi, de asemenea, indusă de medicamente sau poate apărea în conjuncție cu colita ulceroasă, sindromul Sjögren, anemia hemolitică autoimună și altele. Hepatita virală serică, cu incubație prelungită are o evoluție mai severă și un prognostic mai grav decît hepatita cu incubație scurtă (hepatita epidemică). Cronicizarea este mai frecventă în hepatita serică (hepatita tip B) și/sau în formele cu antigen Australia (HBAg) *pozitiv;* în acest sens, diferențierea anamnestică a hepatitei tip B de hepatita tip A este foarte utilă [1] (vezi tabelul 71). Durata viremiei (se reflectă prin *persistența* antigenului) [2] joacă, de asemenea, un rol important; antigenul Australia este frecvent pozitiv în hepatita cronică, mai ales dacă se folosește testul radioimunologic, care este cel mai sensibil. Extensiunea leziunilor ține însă și de un al doilea factor: *intensitatea răspunsului* imunologic, mai importantă decît intensitatea infecției însăși (au fost găsite titruri foarte ridicate de antigen la purtători asimptomatici de virus și titruri scăzute în hepatitele virale acute fulminante). Pe al

TABELUL 71

Hepatitele acute infecțioase virale: particularități clinice (după Ross C. de Belle și R. Lester)

Particularități	Hepatita virală tip A	Hepatita virală tip B
1	2	3
Distribuție mai frecventă pe vîrste	Copii	Adolescenți
Calea infecției	Predominant fecal-oral	Predominant parenterală
Perioada de incubație	15 la 50 de zile	40 la 180 de zile
După expunere orală	aceiași	Aproximativ 98 zile
După expunere parenterală	aceiași	Aproximativ 65 zile
Modalitate de debut	Acut	Insidios
Persistența virusului-antigen		
Sînge	Zile	Luni-ani
Scaun	Săptămîni-luni	Prezent
Tablou clinic		
Febră peste 38°C	Comună (precoce)	Puțin comună
Anorexie	Extremă	Ușoară pînă la moderată
Grețuri și vărsături	Comune	Puțin comune
Rash sau urticarie	Rare	Comune
Artralgie, artrită	Rare	Comune
Prurit	Rar	Poate fi prezent
Tablou de laborator		
Durata creșterii transaminazelor serice	1—3 săptămîni	1—6 luni sau mai mult
Durata creșterii bilirubinei serice	3—6 săptămîni	Poate fi de luni
Anticorpi antifibră musculară netedă	Rareori prezenți	Comuni (în titru scăzut)
Imunitate		
Homolog	Da	Da
Heterolog	Nu	Nu
Durată	?	?
Gammaglobulină standard (efect profilactic)	Previne constant hepatita clinică	Probabil fără efect

---

[1] Hepatita tip A sau hepatita infecțioasă. H.I., hepatita cu incubație scurtă; hepatita tip B sau hepatita serică. H.S., hepatita cu incubație lungă.

[2] Persistența HB_s Ag a fost notată la mulți bolnavi cu hepatită cronică. Fenomenul LE pozitiv, prezența anticorpilor antinucleari și manifestările sistemice (artralgii, acnee, amenoree, eritem caracteristic etc.) sugerează LES (LED).

3-lea plan stau *factorii favorizanţi:* vîrsta tînără, sexul feminin (factorii hormonali) şi susceptibilitatea genetică (reacţii hiperergice prin răspuns imunologic excesiv, perturbări ale imunoglobulinelor sau ale anticorpilor în unele familii sau în unele regiuni geografice, incidenţă crescută a antigenelor de histocompatibilitate HL-A1 şi HL-A8). *Factorul timp* este indispensabil pentru etichetarea bolii: nu se poate vorbi de hepatită cronică decît după cel puţin un an de evoluţie. Durata evoluţiei pînă la cronicizare este uşor de determinat, dacă boala debutează ca o hepatită acută dar aprecierea devine dificilă dacă debutul hepatitei cronice este insidios (după o „hepatită anicterigenă"). Se admit şi intervale mai scurte (6 luni sau mai puţin), dar în aceste cazuri este mai corect să se vorbească de hepatite virale cu *vindecare tardivă* sau cu *evoluţie trenantă.* Dacă nu se ţine seama de factorul timp există riscul erorii de diagnostic, în special la copil.

Hepatita cronică persistentă. *Clinic* diagnosticul este adesea dificil pentru că simptomele subiective pot fi absente iar examenele uzuale de laborator permanent sau episodic negative. Chiar dacă există, simptomatologia este variabilă; aproximativ 50% din bolnavi „se simt bine". Ceilalţi acuză oboseală, lipsă de apetit, „greutate" în hipocondrul drept (anamneza furnizează în aceste cazuri date preţioase). Icterul nu apare decît cu ocazia unui nou episod hepatic acut, recidivant. Obiectiv, ficatul este uneori puţin mărit de volum şi sensibil. Splenomegalia, febra şi manifestările organice extrahepatice lipsesc. Examenele de laborator de rutină sînt permanent sau periodic în limite normale. Transaminazele sînt moderat crescute (25—50 mU/ml), depăşind rareori 100 mU/ml; valorile testului cu timol sînt adesea crescute (prin proliferare activă a celulelor Kupffer); electroforeza nu este semnificativ modificată; IgA şi IgM sînt uşor crescute. Prezenţa anticorpilor circulanţi, decelabili este excepţională.

Histopatologic, spre deosebire de hepatita acută, care se caracterizează prin predominaţia necrozelor parenchimatoase, hepatita cronică persistentă prezintă reacţii inflamatorii ale mezenchimului. Criteriile morfologice ale diagnosticului de hepatită cronică persistentă sînt: arhitectură lobulară păstrată; spaţii porte relativ bine delimitate, cu infiltrate inflamatorii cronice; infiltrate inflamatorii în parenchim (semne constante) şi fibroză discretă în spaţiile porte.

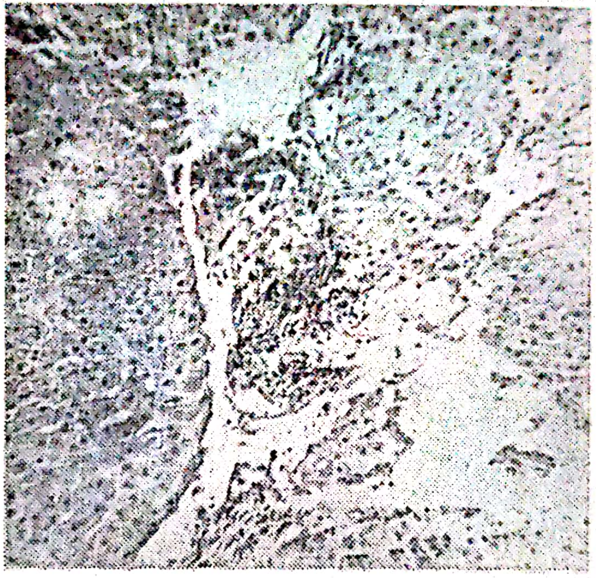


Fig. 101. Hepatită cronică persistentă; aspect histopatologic. Infiltrat mononuclear perilobular; celule hepatice cu leziuni distrofice; se remarcă păstrarea structurii trabeculare hepatice (D. Pietraru).

Evoluţia este benignă. Leziunile distructive moderate sînt compensate de procesele regenerative, iar infiltraţiile inflamatorii nu au tendinţă la invadarea teritoriilor sănătoase. Caracterul staţionar permite o viaţă normală (chiar dacă este mai scurtă). Există şi vindecări complete destul de frecvente chiar după mai mulţi ani. În aceste cazuri persistă o uşoară fibroză a spaţiilor porte, lipsită de semnificaţie practică. O altă modalitate de evoluţie este apariţia unor episoade de hepatită acută atipică, clinică şi histologică după care boala îşi reia caracterul de hepatită cronică persistentă. În sfîrşit, există — excepţional — posibilitatea transformării, fără cauză aparentă, a unei hepatite cronice persistente, confirmată histologic şi regulat controlată, în hepatită cronică agresivă.

Hepatita cronică agresivă (sau activă). În majoritatea cazurilor este urmarea hepatitei virale acute şi are evidente caractere de boală *autoimună*. „Terenul" (constituţia genetică) joacă rol important în producerea leziunilor caracteristice.

Clinic, simptomatologia reflectă gradul de activitate a procesului patologic şi variază de la lipsa oricărui simptom sau semn (forme asimptomatice) la insuficienţă hepatică gravă, cu hipertensiune portală şi retenţie hidrosalină (edeme, ascită). Anamnestic, durata evoluţiei bolii din faza acută pînă la cronicizare este mai mare de 1 an. Starea de nutriţie poate fi bună. Se notează frecvent oboseală, inapetenţă, meteorism, scaune neregulate. Cazurile cu activitate inflamatorie moderată evoluează în general anicteric, sau cu icter în pusee (recurent), marcînd agravarea bolii. În 1/4 din cazuri, icterul este persistent (permanent) şi lent progresiv. Durerile în epigastru sau în hipocondrul drept sînt inconstante (litiază biliară? ulcer?). *Hepatomegalia* dură este ceva mai frecventă. În 50% din cazuri este prezentă splenomegalia. Pot exista manifestări de boală imună (febră, erupţie cutanată, prurit, artralgii, artrită) sau asocieri cu alte boli autoimune (colită ulceroasă). Au fost descrise şi pleurite, pericardite, miocardite şi exanteme concomitente, precum şi tulburări endocrine. Pot fi notate semne cutanate de boală hepatică cronică (angioame în păianjen, palmă „hepatică").

Biochimic, testele de leziune celulară hepatică sînt pozitive în cele mai multe cazuri. Transaminazele depăşesc 100 U/ml, putînd atinge 500–1 000 în formele necrozante. Spre deosebire de hepatita acută şi hepatita cronică persistentă, TGO sînt mai crescute decît TGP. Timolul înregistrează cifre de 20 u ML sau mai mult. Fosfatazele alcaline sînt semnificativ crescute în caz de colestază. Retenţia BSP este anormală. Bilirubinemia este crescută. VSH este moderat accelerată (inflamaţie mezenchimală). *Protidograma* [1] este perturbată: hipoalbuminemie, hipergammaglobulinemie netă (valorile absolute depăşesc adesea 4 g/dl cu variaţii în 3–6 g/dl, uneori 11 g/dl, pe seama creşterii masive a IgG) [2]. *Imunologic*, este caracteristică prezenţa anticorpilor antitisulari specifici. Anticorpii nespecifici sînt, de asemenea, prezenţi (anticomplement, antinucleari, antigammaglobulinici) [3]. *Fenomenul LE* este rareori prezent. Au fost notate nivele scăzute ale complementului seric C'3. *Tulburările de coagulare* (timp de protrombină alungit, fibrinemie scăzută, factor V şi factor antitrombinic III scăzuţi, factori VIII crescut, timp de liză scurtat) atestă existenţa leziunilor parenchimatoase (vezi tabelul 72).

Histopatologic (biopuncţie hepatică) criteriile sînt decisive pentru diagnostic. Leziunile constante sînt: arhitectură lobulară remaniată; infiltrate inflamatorii cronice în spaţiile porte, invadînd periferia lobulilor; necroză periferică progresivă *(piecemeal necrosis)*; infiltrate inflama-

---

[1] Alfa-1-globulinele sînt scăzute în boala hepatocelulară, concordant cu scăderea serum-albuminei. Alfa-2 şi beta-globulinele sînt crescute în boala hepatică colestatică (în asociere cu lipoproteinele) şi se prăbuşesc în insuficienţa hepatică fulminantă şi hepatita cronică activă.

[2] În ciroză nivelele IgG, IgA şi IgM sînt obişnuit de două ori mai mari decît valorile normale; în hepatita virală acută şi hepatita cronică persistentă creşterile sînt neinsemnate. În hepatita cronică activă creşterile sînt masive.

[3] În ultima vreme, determinarea autoanticorpilor are o pondere importantă pentru diferenţierea bolii hepatice cronice. Aceşti markeri apar în titruri ridicate în serul bolnavilor cu boală hepatică cronică şi nu sînt prezenţi la indivizii normali sau în boli hepatice specifice (boala Wilson, ciroza alcoolică). *Anticorpii antinucleari* sînt găsiţi în 70—80% din cazurile de hepatită cronică activă şi în 25% din cazurile de ciroză biliară primară (nu sînt prezenţi în hepatita virală acută). Prezenţa *anticorpilor antimuşchi neted* a fost considerată specifică pentru hepatita cronică activă dar aceşti anticorpi pot fi detectaţi, de asemenea, în hepatita virală acută şi în mononucleoza infecţioasă. *Anticorpii antimitocondriali* au fost găsiţi la 25% din bolnavii cu hepatită cronică activă şi ciroză postnecrotică faţă de 95% în ciroza biliară primară. Nu au fost detectaţi în alte forme de boală hepatică cronică sau în hepatita virală acută.

TABELUL 72

Teste de leziune celulară hepatică
(după F. L. Iber, adnotat)

A. *Necroză celulară*
   1. TSGO (SGOT)
   2. TSGP (SGTP)
   3. Cefalin-Colesterol (test de floculare)
   4. Biopsie (cu risc crescut)
   5. Fier seric
   6. Vitamina B_{12} serică
   7. Aminoaciduria și aciduria
   8. Creșterea anionilor nedeterminați

B. *Unele funcții ale celulei hepatice*
   1. Bilirubină serică
   2. Sulfobromftaleină (test de retenție)
   3. Albumină serică
   4. Protrombină (timp de)
   5. Fibrinogen plasmatic
   6. Urobilinogen urinar

C. *Inflamație*
   1. Alfa și Gamma-imunoglobuline serice (electroforetic)

D. *Etiologie specifică*
   1. Antigen „Australia“ (HBAg) prezent
   2. Anticorpi antimitocondriali
   3. Fixarea complementului hidatide amoebae
   4. Anticorpi pentru agentul Eaton Barr

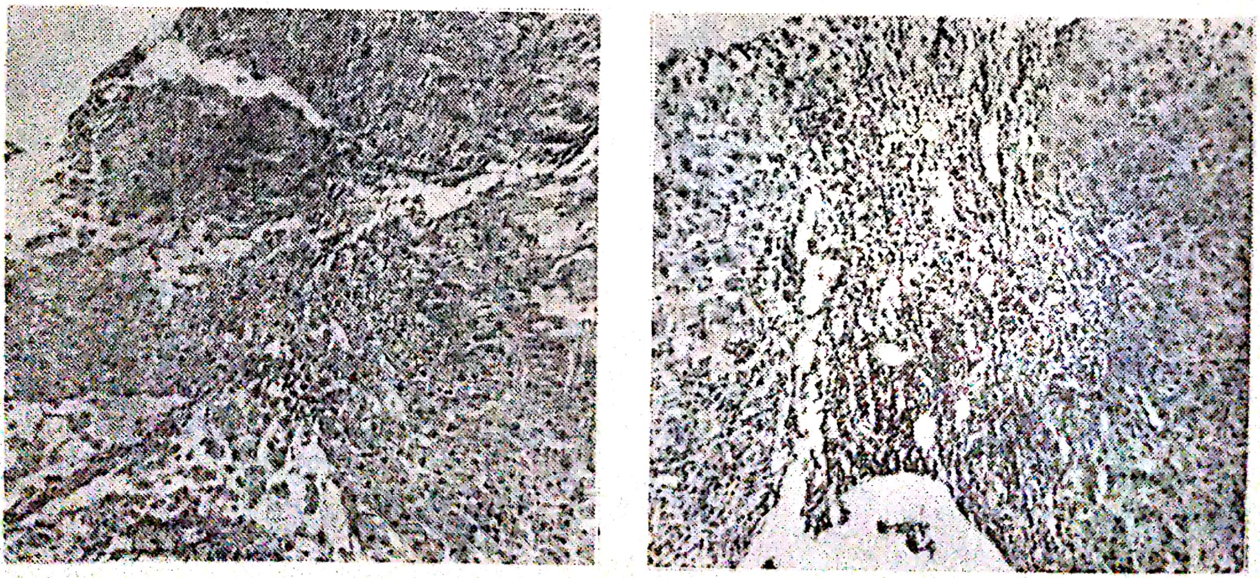
E. *Șunturi intra- și extrahepatice*
   1. Amoniu

torii în parenchim. Ca leziuni „facultative“ au fost descrise: semne de hepatită acută (necroză hepatocelulară centrolobulară și periportală întinsă); imagini în rozetă la limita între parenchim și țesutul conjunctiv; septuri mezenchimale inflamatorii, intralobulare.

Evoluția se face în pusee succesive cu tulburări subiective, febră și icter. Recăderile pot fi declanșate de infecții sau *stress*-uri psihice, dar de multe ori survin spontan. Cînd sînt severe, se pot asocia cu episoade pre- sau comatoase, declanșate de pusee de necroză. Aceste stări (spre deosebire de hepatita virală acută) sînt reversibile. Netratată, boala evoluează în majoritatea cazurilor spre *ciroză*. Cea mai ridicată *mortalitate* se înregistrează în primii 2 ani de evoluție. O supraviețuire de peste 5 ani se raportează în 50% din cazuri, iar de peste 10 ani în 20%.

Diagnosticul diferențial se face cu *hepatita virală acută* cu evoluție lentă (factorul timp tranșează diagnosticul), *hepatita reactivă nespecifică* (se exclude prin punerea în evidență a antigenului Australia și prin controale repetate); stadiul precoce al *cirozei biliare primare* (evoluție prelungită cu agravare lentă prurit intens încă din faza preicterică, xantoame, hiperlipemie, fosfataze alcaline mult cres-

Fig. 102. Hepatită cronică agresivă. A — Abundent infiltrat inflamator mononuclear, peri- și intralobular; leziuni distrofice ale hepatocitelor, care au nuclei inegali, uneori hipercromi; B — Infiltrat cu mononucleare, peri- și intralobular; zone de necroză parcelară a celulelor hepatice („piecemeal necrosis“) (D. Pietraru).



cute, anticorpi antimitocondriali prezenţi, leziuni biliare tipice la biopuncţie) şi alte forme etiologice de *boală hepatică cronică* (vezi tabelul 73). Vor fi luate de asemenea în considerare toate formele de hepatomegalie la copil (vezi tabelele 74, 75 şi 76).

Tratamentul medicamentos *nu este necesar* în hepatita cronică *persistentă* (cor-

TABELUL 73

Stări de boală clinică şi vîrsta prezentării hepatomegaliei
(după W. A. Walker, modificat)

Nou-născut: infecţie dobîndită intrauterin şi intrapartum, eritroblastoză fetală, obstrucţia tractului biliar, hepatită neonatală, insuficienţă cardiacă congestivă, hepatită virală, infecţie, septicemie

Sugar: fibroză chistică, boală metabolică (stocarea glicogenului, galactozemia, boala Gaucher, deficienţa de alfa-1-antitripsină, mucopolizaharidoza, boala Wolman), sindroame de histiocitoză, malnutriţie, tumori intrinseci *(hepatoblastom multinodular, hemangioendoteliom)* sau metastatice (neuroblastom, tumora Wilms, tumori gonadice)

Copil mic: reacţii la toxice sau medicamente, parazitare (larve viscerale migrante), leucemie

Copil mare şi adolescent: hepatită cronică activă; boală hepatică cu boală inflamatorie intestinală sau cu artrită reumatoidă, hepatită medicamentoasă şi alcoolică, limfom, boală Wilson, porfiria hepatică; fibroză hepatică congenitală-boală polichistică hepatică; amiloidoză, deficienţă de alfa-1-antitripsină

TABELUL 74

Mijloace de diagnostic în hepatomegalie
(după W. Allan Walker şi R. K. Mathis)

Studii de laborator
  Generale: numărătoarea sanguină completă (hematii şi leucocite), VSH, reticulocite, număr de trombocite, electroforeza proteinelor serice
  Teste funcţionale hepatice: bilirubina (directă şi indirectă), SGOT, SGPT, fosfataza alcalină, excreţia BSP, amoniac
  Proteine serice: ceruloplasmină, alfa-1-antitripsină
  Studii ale coagulării: T. protrombină, t. parţial de tromboplastină

Proceduri de explorare
  ^{131}I-roz bengal; funcţia hepatocitului
  Explorare ultrasonică

Angiografie selectivă
  Leziuni în masă

Biopsie hepatică (percutană)
  Hepatomegalie generalizată, tumoră metastatică

Proceduri speciale
  Distribuţia sărurilor biliare în ser şi urină
  Colangiografie (percutană)
  ^{131}I-roz-bengal în scaunul colectat
  Testul sudorii
  Antigenul hepatitei B şi anticorpii
  Rx. cu bariu a tractului gastrointestinal superior

TABELUL 75

Manifestări clinice utile pentru diagnosticul diferențial al hepatomegaliei
(după A. Walker și R. K. Mathis)

Semne clinice	Afecțiunea
Piele	
Carotenodermie	Hipervitaminoză A
Eritem nodos	Hepatită cu boală inflamatorie a intestinului sau tuberculoză
Teleangiectazie	Telangiectazia hemoragică ereditară
Hemangioame	Hemangiomatoză multinodulară a ficatului
Prurit marcat	Obstrucție biliară
Rash eczematoid	Histiocitoză
Cap	
Microcefalie	Rubeolă congenitală, toxoplasmoză sau infecție congenitală cu virus citomegalic
Hidrocefalie	Sifilis congenital
Craniotabes	Hipervitaminoza A
Ochi	
Telangiectazie	Telangiectazie hemoragică ereditară
Irită	Hepatită cu boală inflamatorie intestinală
Inel Kayser-Fleischer	Boală Wilson
Cataractă	Boală Wilson; galactozemie
Edem papilar	Hipervitaminoză A
Gură	
Inflamație gingivală	Malnutriție; boală Wilson
Glosită	Hepatită cu enterită regională; ciroză de orice cauză
Torace	
Zgomote respiratorii anormale	Fibroză chistică; tuberculoză
Abdomen	
Rinichi măriți, chistici	Boală renală polichistică-fibroză hepatică congenitală
Organe genitale	
Anomalii testiculare	Fibroza chistică; histiocitoză
Articulații	
Artrită	Hepatită cu boală intestinală inflamatorie sau artrită reumatoidă
Sistem nervos	
Tremor, distonie, disartrie	Boala Wilson, boală a stocării lipidelor

ticosteroizii nu scurtează evoluția bolii). Se vor face numai controale medicale regulate și se va recomanda un regim de viață și dietetic fără solicitări. În hepatita cronică *agresivă*, în schimb, se folosesc corticosteroizii (experiența acumulată este mai mare), imunosupresivele, și D-penicilamina. *Corticosteroizii* frînează reac-

TABELUL 76

Mecanismele hepatomegaliei şi stările de boală clinică
(după W. Allan Walker, Richard K. Mathis)

Mecanism	Boală
Inflamaţie	Infecţie (intrauterină şi intrapartum); hepatită virală; hepatită asociată cu infecţie virală generalizată (mononucleoză, Coxsackie A, B); hepatită neonatală; abces hepatic (cu b. piocianic; parazitar); infecţie parazitară (larva viscerală migrans, schistosomiază) reacţii la toxine şi medicamente (hepatită, colestază); obstrucţia tractului biliar
Hiperplazia celulelor Kupffer	Septicemia şi infecţia (extrinsecă sau intrinsecă a ficatului); hepatită granulomatoasă (sarcoidoză, tbc etc.); stimularea fagocitozei; hipervitaminoză A.
Congestie	Insuficienţă cardiacă congestivă; tamponarea inimii; sindrom Budd-Chiari
Infiltraţie	Eritroblastoză fetală, metastaze tumorale (neuroblastom, tumoră Wilms etc.); sindroamele de histiocitoză; leucemii; limfoame
Stocare	Boala stocării glicogenului; mucopolizaharidoze; boală Gaucher, boală Niemann-Pick; gangliozidoza GM_1; deficienţa de alfa-1 antitripsină; amiloidoză; porfiria hepatică
Acumulare de grăsimi	Malnutriţie (Kwashiorkor); hiperalimentaţie; fibroză chistică; *diabetes mellitus;* galactozemie; boală Wolmann; sindrom Reye; toxicitatea tetraciclinei
Tumori intrinseci	Boală congenitală hepatică fibroasă-boală polichistică a ficatului; telangiectazia hereditară hemoragică; hepatoame

ţiile imune şi au un oarecare efect limfocitolitic, inhibînd producerea imunocitelor. Este discutabilă potenţa de diminuare a reacţiilor antigen-anticorp cu acţiune patogenă asupra ficatului şi este discutabil dacă steroizii au acţiune protectoare asupra celulelor hepatice. Deşi acţiunea imunosupresoare a prednisonului este slabă, semnele şi simptomele generale (febra, oboseala, anorexia, artralgiile) sînt rapid ameliorate. Bilirubina serică şi transaminazele scad semnificativ, hipergammaglobulinemia scăzînd însă mai puţin. Biopsia demonstrează o regresiune importantă a leziunilor inflamatorii. Evoluţia spre ciroză poate fi influenţată pozitiv (inconstant), mortalitatea precoce scade, letalitatea globală fiind însă mai puţin influenţată. În cursul terapiei de întreţinere şi, mai ales, în timpul întreruperii tratamentului pot surveni recidive. Doza eficace iniţială de prednison e de 1,5—2 mg/kg. corp/zi sau 20—60 mg/zi (în funcţie de vîrstă)[1]. Prescrierea cortizonului rămîne electivă la icterici, pentru efectele sale rapide, la începerea tratamentului şi în puseele acute. După jugularea simptomelor, doza se scade progresiv (în cîteva săptămîni) şi apoi se înlocuieşte prednisonul cu azathioprina (Imuran) sau se face un tratament mixt; azathioprină asociată cu doze mici de prednison. *Imunosupresoarele* deşi nu reprezintă „tratamentul ideal“ au indicaţie în formele agresive (diagnosticate bioptic) cu reacţii imunologice generale (gammaglobuline serice crescute), IgG mult crescute, boală imună asociată; în cazurile în care cortizonul nu este eficient sau apare corticodependenţa; în asociere cu cortizonul (aşa cum s-a arătat). Se începe cu o doză de 1,5—2 mg/kg. corp/zi. După aproximativ 8 săptămîni, sau odată cu scăderea transaminazelor şi gammaglobulinelor se scade progresiv, doza, ajungîndu-se la o doză minimă de întreţinere cu care se continuă 6 luni pînă la 1—2 ani de la normalizarea „parametrilor“ biologici şi a tabloului histologic. În stadiul de ciroză reacţia la medicament este „paradoxală“ şi tratamentul poate antrena alterarea şi mai severă a funcţiilor hepatice (trebuie suprimat sau administrat cu prudenţă). Se consideră discutabilă sau contraindicată folosirea azathioprinei în formele citolitice severe (agravează citoliza), în formele colestatice (generează ea însăşi colestaza) şi în formele proliferative şi fibroase (influenţează numai inflamaţia de tip celular). *Asocierea de la început a azathioprinei cu prednisonul* este indicată la bolnavii care tolerează rău unul dintre aceste două medicamente administrate în doze mari. Se recomandă prednison 20—60 mg/zi şi azathioprină 1—2 mg/kg. corp/zi. După obţinerea efectului se scade doza de prednison la 5—10 mg/zi şi cea de azathioprină la 0,75—1,5 mg/kg. corp/zi. Dacă în doi ani nu survine nici o recidivă, va fi abandonat mai întîi cortizonul apoi, după încă 6 luni, şi azathioprina. *D-penicilamina* acţionează prin blocarea selectivă a sintezei colagenului, blocarea legăturilor intramoleculare şi depolarizarea complexelor imune deja formate. Este însă mai toxică decît azathioprina. *Tratamentul general* cuprinde repausul la pat (complet, apoi parţial) şi regimul dietetic. Modificări *radicale* ale modului de viaţă, în special pe perioade lungi nu sînt indicate, putînd antrena tulburări psihice. De aceea interdicţiile nu vor fi rigide şi vor ţine seama în primul rînd de gravitatea tabloului clinic şi în al doilea rînd de starea psihică a bolnavului. S-a propus şi *splenectomia*, nu numai pentru ameliorarea unui sindrom de hipertensiune portală ci şi pentru efectele imunosupresoare (se reduce cantitatea de ţesut reticulo-endotelial imunoproductiv, de anticorpi antificat şi de paraproteine). „*Hepatotroficele*“ şi „*stimulatoarele*“ funcţiilor hepatice merită să ne reţină atenţia, dar *extractele hepatice*, *vitaminele*, *aminoacizii*, unele *lipide de calitate superioară* (Essentiale 1)) sînt recomandate pentru acţiunea lor *paliativă*.

---

[1] În perioada de întreţinere administrarea se face la două zile, în doză orală unică, dimineaţa la ora 8.

Complicaţii. Evoluţia îndelungată, de luni şi ani poate duce eventual la ciroză postnecrotică. Oboseala persistentă, slăbiciunea, anorexia, sîngerările (varice esofagiene) anunţă insuficienţa hepatică şi hipertensiunea portală.

Prognosticul a fost îmbunătăţit. Prin tratament corect apar remisiuni clinice şi biologice în 75—85% din cazuri. Au fost raportate vindecări histologice în 30% din cazuri iar supravieţuirea timp de 10 ani este obişnuită.

Ciroza

Există două moduri de definire a termenului de ciroză: histopatologică şi clinică. *Histopatologic*, ciroză înseamnă: necroză hepatică majoră evidenţiabilă sau dedusă[2], responsabilă de distrugerea lobulilor hepatici şi care interesează cel puţin 2/3 din ficat; zone cicatriciale postnecrotice majore de tip conjunctiv, permanent; procese regenerative[3]. În acest

---

[1] Conţine fosfolipide esenţiale (ester digliceridic al acidului colinfosforic), acizi graşi nesaturaţi (acid linolic şi linoleic), vitaminele B_1, B_2, B_6, B_{12}, PP şi E.

[2] Survenită într-un val sau în mai multe valuri.

[3] Aceşti noduli sînt insuficient irigaţi. Nodulul regenerativ se dezvoltă concentric şi intră în competiţie de spaţiu, presînd pe zonele cicatriceale. El devine dependent arterial; drenajul şi presiunea venoasă cresc, fluxul limfatic în sinusoide creşte; se dezvoltă obstrucţie la fluxul de ieşire şi o rezistenţă postsinusoidală crescută. Regenerarea în ficatul cirotic este, astfel, rareori completă existînd totdeauna deficienţe celulare hepatice majore. În cicatricele vascularizate se formează *shunt*-uri portale majore colaterale şi plexuri în jurul canalelor biliare.

TABELUL 77

Diagnosticul etiologic al bolii hepatice cronice în copilărie
(după R. J. Grand şi M. H. Ulshen, parţial)

A. *Ciroză „postnecrotică“*
1. Hepatită infecţioasă: hepatită virală, rubeolă?, virus citomegalic, toxoplasmoză, sifilis, coxsackie, herpes simplex
2. Boală hepatică neonatală (sindromul hepatitei neonatale)
3. Hepatită cronică agresivă
4. Tulburări metabolice ereditare
    - a. Boală Wilson
    - b. Fibroză chistică
    - c. Deficienţă de alfa-1-antitripsină
    - d. Galactozemie, tirozinoză, cistinoză
    - e. Boala depozitului de glicogen (glicogenoză, unele tipuri), intoleranţă ereditară la fructoză
    - f. Histiocitoza, bolile Gaucher, Hurler şi Niemann-Pick
    - g. Boala „sickle cell“, talasemia major, boala Osler-Weber-Rendu
    - h. Hemocromatoză
5. Tulburări cardiovasculare
    - a. Insuficienţă cardiacă congestivă dreaptă, cronică
    - b. Obstrucţie venoasă hepatică (sindrom Budd-Chiari)
        - (1) Idiopatică
        - (2) Anomalie congenitală
        - (3) Tumoră
6. Diverse
    - a. Boală veno-ocluzivă
    - b. Medicamente, toxine, toxice

B. *Ciroză „biliară“*
1. Atrezie biliară intra- sau extrahepatică
2. Boala tractului biliar (necorectată): chist coledocian, colelitiază, colecistită, stricturi, tumori
3. Colangită; sclerozantă, ascendentă
4. Bolile colestatice familiale; boala Byler
5. Fibroză chistică

C. *Fibroză difuză fără ciroză*
1. Schistosomiază
2. Fibroză hepatică congenitală

mod, arhitectura ficatului este complet alterată, constînd din noduli cicatriceali de ţesut conjunctiv şi noduli de regenerare. *Clinic*, ciroză înseamnă: boală hepatică de lungă durată, în care hipertensiunea portală se află pe primul plan [1]. Datorită hipertensiunii portale, o parte a volumului plasmatic este sechestrată înapoia ficatului; este afectată astfel homeostazia vasculară. În ciuda faptului că volumul sanguin total creşte cu aproximativ 20%, sîngele disponibil pentru perfuzia rinichilor, inimii şi creierului este în cantitate mai mică decît cea normală. Bolnavii cu ciroză au comune (dar în grad variabil): *hipertensiunea portală* cu varice esofagiene care pot sîngera, spenomegalia, hipersplenismul, circulaţia colaterală, urobilinogenul urinar crescut, hiperglicemia postprandială, adesea, hiperamoniemie; *insuficienţă celulară hepatică; perturbarea metabolismului lipidelor*, malabsorbţie moderată reflectînd insuficienţa sărurilor biliare, glicozurie frecventă şi pierdere în greutate în ciuda aportului adecvat de calorii; dificultăţi de *coagulare*, toleranţă proastă la pierderea de sînge şi depleţia de electroliţi, homeostazie vasculară afectată, hipotensiune posturală frecventă, funcţie renală afectată; ascită.

---

[1] Aceste două aspecte, histopatologic şi clinic sînt numai ocazional sinonime (concomitente); în unele cazuri ele sînt distincte.

La cirotici există o tendinţă crescută de producere a *tumorilor hepatice primare* (hepatoame). Se produce în aceste cazuri o proteină, care în mod normal este elaborată numai de făt: alfa-1- fetoproteina sau alfa-1-globulina fetală. Această proteină prezentă în serul fetal şi sîngele cordonului dispare scurt timp după naştere. Prezenţa sa, mai tîrziu, în cursul vieţii este un test de diagnostic pentru hepatoblastom şi teratom.

Evaluarea funcţiei hepatice este valoroasă pentru diagnosticul pozitiv şi diferenţial şi se poate face prin: testarea conjungării *bilirubinei;* determinarea nivelului seric al unor *enzime* celulare hepatice (fosfataze alcaline, transaminaze, dehidrogenaze, nucleotidaze)[1]; testele de *excreţie* (determinarea *clearence*-lui BSP este cel mai sensibil test funcţional hepatic)[2]; testarea unor *proteine* (albumină[3], globuline[4], haptoglobine[5]); testele de *floculare şi turbiditate* a serului[6]; prezenţa *antigenului* Australia; *factorii de coagulare* sintetizaţi în ficat (I-fibrinogen, II-protrombină, V, VII, IX, X, XI şi XII)[7]; prezenţa *alfa-1-fetoproteinei; acizii biliari* (valori plasmatice normale; sub 5 nanomoli/ml); *colesterolul* seric (reflectă modificări ale lipoproteinelor serice; colestaza determină afectarea excreţiei colesterolului şi acizilor biliari; valorile serum-lipoproteinelor şi colesterolului sînt crescute în unele boli hepatice; în boli hepatocelulare nivelul colesterolului seric este scăzut prin afectarea sintezei).

TABELUL 78

Proteine elaborate predominant de ficat

1. Albumina
2. Proteine de coagulare
    a. Fibrinogen (factor I)
    b. Protrombină (factor II)
    c. Factorii III, V, VIII, IX, X şi XI
3. Proteinele de transport
    a. Haptoglobina
    b. Transferina
    c. Ceruloplasmina
    d. Hormonul proteinelor de transport
    e. Y-proteine
    f. Alfa-lipoproteina
    g. Beta-lipoproteina
4. Reacţie la injurie
    a. Alfa-globuline
    b. Beta-globuline

---

[1] Nivelele serice cresc cînd aceste enzime sînt pierdute în circulaţie ca rezultat al leziunilor celulare hepatice sau cînd eliminarea unei enzime particulare este blocată prin proces obstructiv.

[2] Test standard: 5 mg BSP i.v.; normal: eliminare 90—95% după 30—45 de minute.

[3] Boală hepatocelulară → sinteză deprimată → hipoalbuminemie.

[4] Hipergammaglobulinemie în ciroza postnecrotică, biliară şi LED.

[5] Sînt alfa-2 globuline care se combină cu Hb; nivelul scade în ciroză şi creşte în icterul obstructiv; scăderea concentraţiei, cu icter progresiv este caracteristică de hepatită infecţioasă.

[6] Sînt nespecifice de boală hepatică; flocularea sau precipitarea proteinelor plasmatice depind de modificările unor factori serici care menţin proteinele în soluţie.

[7] Activitatea lor este scăzută în caz de leziuni parenchimatoase hepatice. Scăderea unor factori produce prelungirea timpului de protrombină într-un stadiu. Vitamina K este necesară pentru sinteza factorilor II, VII, IX şi X (factori dependenţi de vitamina K). În ciroză factorul VII este mai scăzut decît factorii II, V şi X. Factorul V este mai scăzut în hepatita acută şi este normal în boala obstructivă hepatică. Trombocitopenia şi CID pot contribui, de asemenea, la producerea sîngerărilor.

Cauzele cirozei sînt variate: bolile virale, toxicele (alcoolul), leziunile biliare, hemocromatoza — sînt cele mai importante (dar în 1/2 din cazuri nu poate fi stabilită cauza).

Complicațiile mai comune sînt hipertensiunea portală, hipersplenismul, hemoragiile prin varice esofagiene, ascita, coma hepatică, insuficiența renală, hepatoamele (ultimele două nu pot fi tratate eficient).

Prognosticul este influențat de activitatea procesului obstructiv și de posibilitățile „de mobilizare" funcțională a celulelor hepatice reziduale.

Ciroza postnecrotică

Deși multe cazuri de ciroză postnecrotică apar și la copil, fără cunoașterea unui episod hepatic precedent, această eventualitate este mai puțin frecventă decît la adult. Boala poate apărea ca o sechelă de hepatită neonatală, hepatită virală tip A și B, hepatită cronică activă, hepatită medicamentoasă sau toxică, sau prin unele erori înnăscute de metabolism. La copil, eforturile pentru stabilirea cauzelor vor fi direcționate în special în sensul depistării unor boli în care se poate asocia ciroza (fibroza chistică, boala Wilson, hepatita neonatală). Producerea cirozei poate fi insidioasă (ca în hepatita anicterică, boala Wilson sau deficiența de alfa-1-antitripsină). Ciroza poate evolua cu episoade de exacerbare acută. Boala hepatică fundamentală (de bază) rămîne adesea neexprimată. Rata de dezvoltare a cirozei depinde de severitatea bolii incitatoare, de persistența agentului etiologic sau de un mecanism de autoperpetuare a procesului lezional hepatic.

Tablou clinic. Astenia, anorexia, diareea, vărsăturile și insuficiența prosperării sînt manifestări frecvente. Primul indiciu de boală hepatică poate fi ascita, hemoragia gastrointestinală sau chiar coma hepatică. La examenul fizic există hepatosplenomegalie variabilă, angioame stelate, „în păianjen" și palme „hepatice" (calde și roșii). Un ficat mic, „smochinit", poate fi detectat uneori prin percuție abdominală. Ginecomastia este notată în unele cazuri, la băieți. Hippocratismul digital poate fi de asemenea prezent. Neregularități ale menstruației și amenoreea la fetele la pubertate sînt uneori acuzate precoce.

Examene paraclinice. Cel mai semnificativ *tablou de laborator* este retenția crescută a BSP. Icterul poate sau nu să fie prezent, și determinarea serum-proteinelor relevă adesea o scădere a albuminei și nivelul crescut al gammaglobulinelor. Timpul de protrombină într-un stadiu este prelungit și, obișnuit, insensibil la administrarea de vitamina K. Acantocitele pot fi notate în sîngele periferic. *Radiografic* pot fi puse în evidență varicele esofagiene. *Biopsia hepatică* este necesară pentru confirmarea diagnosticului de ciroză.

Anatomopatologic, ciroza postnecrotică diferă de ciroza portală difuză Laënec (rară la copil) prin noduli mai mari și benzi groase de țesut cicatriceal. Există obișnuit evidență de inflamație acută, regenerare și celule vacuolate și multinucleate.

Diagnosticul diferențial. Cea mai importantă entitate de luat în considerare este boala Wilson. Alte posibilități de diagnostic includ ciroza biliară, boala stocării glicogenului (în special tipul IV), galactozemia, intoleranța la fructoză, porfiria hepatică, deficiența de alfa-1-antitripsină, sindromul Rendu-Osler-Weber, tirozinoza și fibroza chistică cu manifestări hepatice.

Complicații. În afară de ascită și comă hepatică, se pot produce complicații legate de hipertensiunea portală (sîngerarea varicelor esofagiene, hipersplenismul).

Evoluție. Unii indivizi bolnavi de ciroză postnecrotică compensată pot duce o viață relativ normală, dar în cele mai multe cazuri, mai rapid sau mai lent, boala evoluează nefavorabil.

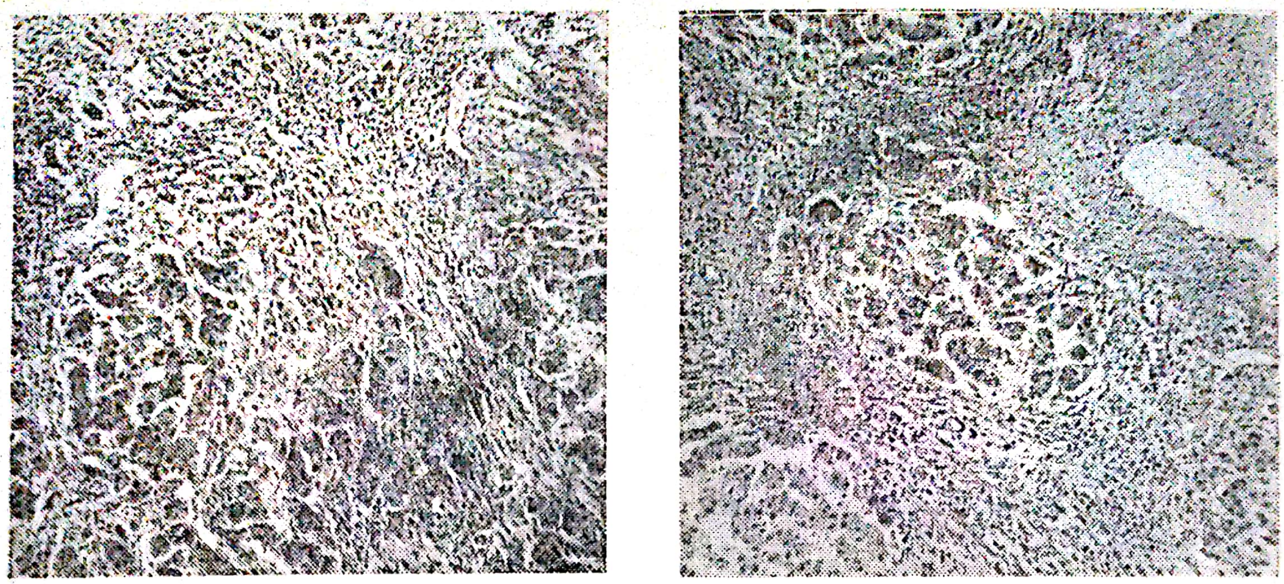


Fig. 103. Ciroză hepatică evolutivă. A — Largi septuri fibrocolagene; infiltrat bogat, cu mononucleare. Neocanalicule biliare, delimitînd noduli hepatocelulari inegali. Zone de distrofie celulară hepatică, alternînd cu noduli regenerativi. B — Noduli regenerativi circumscrişi de benzi de fibroscleroză, cu neocanalicule biliare şi infiltrat inflamator cu mononucleare. O ramură a venei porte cu peretele îngroşat prin scleroză (D. Pietraru).

Tratament. Nu există tratament specific în ciroza postnecrotică, cu excepţia bolilor metabolice (galactozemia, fructozemia şi boala Wilson). Dacă testele de laborator şi biopsia hepatică demonstrează că boala are ca punct de plecare o hepatită cronică activă, atunci este indicat tratamentul cu corticosteroizi sau corticosteroizi asociaţi cu imunosupresive. Hipersplenismul sever poate fi influenţat favorabil prin splenectomie, iar sîngerările varicelor esofagiene prin proceduri chirurgicale de *shunt*. Ascita poate fi tratată cu diuretice (hidroclorotiazidă sau/şi spironolactonă) şi dietă cu sodiu scăzut. Furosemidul şi acidul etacrinic vor fi folosite cu oarecare prudenţă căci au tendinţa de a produce alcaloză cu deficit de potasiu. Nutriţia va fi îmbunătăţită prin adaos de proteine de calitate superioară, trigliceride cu lanţ mediu (uleiuri vegetale) şi doze mari de vitamine.

Prognosticul este rezervat. Ciroza postnecrotică are adesea o evoluţie impredictibilă şi moartea survine la majoritatea bolnavilor în curs de 10 ani de la stabilirea diagnosticului.

Ciroza biliară

Anomaliile congenitale ale căilor biliare şi fibroza chistică însumează aproape toate dintre puţinele cazuri de ciroză biliară la copil. Ciroze biliare precoce pot fi găsite în cazuri de colelitiază nesuspectată şi în reacţii de hipersensibilitate la unele medicamente (fenotiazine, hidantoine). Cînd canalele biliare extrahepatice sînt atretice, progresiunea bolii este rapidă; cînd există hipoplazia căilor biliare intrahepatice sau fibroză chistică, progresiunea spre ciroză este variabilă, dar lentă. Bolnavii care au avut o enterostomie hepatoportală (procedeu Kasai) pot dezvolta colangită ascendentă şi eventual ciroză biliară.

Semne şi simptome clinice. Există icter persistent, prurit marcat[1], hepatosplenomegalie, nevi stelaţi, eritem palmar, xantome, ginecomastie la băieţi. Insuficienţa prosperării (cu retardarea taliei şi greutăţii) şi steatoreea sînt frecvente. Ascita poate fi prezentă.

Tabloul de laborator demonstrează un model tipic de icter obstructiv, cu creşterea colesterolului sanguin, fosfatazei alcaline sanguine şi acizilor biliari. Albumina serică este adesea scăzută şi gammaglobulinele crescute[1]. Varicele esofagiene sînt comune în ciroza biliară severă secundară atreziei biliare extrahepatice şi în fibroza chistică dar sînt rare în atrezia intrahepatică. *Biopsia hepatică* arată proliferare, dilataţie şi dopuri în canalele biliare precum şi fibroză. Se poate face uneori confuzia cu fibroza congenitală hepatică. Aspectul histologic este patognomonic în stadiile precoce: leziuni ale canalelor biliare interlobulare şi un infiltrat celular dens, format din limfocite, plasmocite, histiocite şi puţine eozinofile. În stadiile tardive, cicatricele şi leziunile cirotice sînt evidente.

---

[1] Poate precede icterul cu luni sau ani.

Diagnostic diferenţial. În perioada *neonatală*, cauza cea mai frecventă este atrezia căilor biliare extrahepatice sau paucitatea canalelor biliare intrahepatice Strictura sau stenoza canalelor extrahepatice pot de asemenea cauza ciroza biliară. Chistele coledociene nerecunoscute şi colelitiaza cronică pot conduce la ciroză biliară. Fibroza chistică poate fi detectată prin testul sudorii. Va fi luată în considerare şi toxicitatea unor medicamente. Dilataţia neobstructivă a ramificaţiilor biliare intrahepatice (sindrom Caroli) poate duce de asemenea la ciroză biliară.

Complicaţii. Deteriorarea progresivă şi pierderea de celule hepatice reprezintă evoluţia obişnuită. Decompensarea hepatică, ascita şi coma, survin eventual. Consecinţele hipertensiunii portale cu sîngerarea varicelor esofagiene şi hipersplenismul sînt ameninţătoare pentru viaţă. Precoce în evoluţia bolii, pruritul sever poate produce leziuni cutanate de grataj.

Tratamentul specific este disponibil numai pentru leziunile corectabile, implicînd sistemul biliar extrahepatic, şi trebuie efectuat înainte ca ciroza să fie constituită. Alte cazuri sînt tratate prin

TABELUL 79

Forme de hipertensiune portală; particularităţi
(după R. J. Grand, modificat)

Tulburarea	Tipul	Afecţiunea	Presiunea splenică	Presiunea la bifurcaţia venei hepatice	Lichid de ascită
Sinusoidală sau postsinusoidală	Intrahepatic	Ciroză	Crescută	Crescută	Transsudat
		Boală veno-ocluzivă	Crescută	Crescută	Exsudat
	Extrahepatic	Obstrucţia venei hepatice (Budd-Chiari)	Crescută	Crescută	Exsudat
Presinusoidală	Intrahepatic	Fibroză hepatică congenitală	Crescută	Normală	Transsudat
		Boală infiltrativă portală	Crescută	Normală	Transsudat
	Extrahepatic	Obstrucţia venei porte; flux splenic crescut	Crescută	Normală	Transsudat

---

[1] Există o creştere marcată a IgM şi. în aproape toate cazurile, teste pozitive pentru anticorpi antimitocondriali.

TABELUL 80

Efecte ale sindromului hipertensiunii portale

1. *Congestie viscerală*
    a. Splenomegalie
    b. Hipersplenism
    c. Tulburări gastro-intestinale
    d. Tromboze splenice și mezenterice
    e. Hepatomegalie
    f. Ascită
2. *Sechestrarea splanhnică a sîngelui*
    a. Retenție de sodiu
    b. Creșterea volumului plasmatic total
    c. Scăderea volumului sanguin nesplanhnic
3. *Alte efecte ale hipertensiunii portale*
    a. Circulație colaterală
    b Varice esofagiene
    c. Hemoragii (varice rupte)
    d. Precipitarea comei hepatice (șunt al sîngelui port)

măsuri suportive, incluzînd trigliceride cu lanțuri medii, vitamine A, D, E și K și colestiramină în doze mari (8—15 g/zi). Terapia cu antibiotice este indicată în cazurile în care este suspectată colangita și pericolangita. Transplantul hepatic poate aduce numai beneficii temporare. Tratamentul *chirurgical*, folosind metoda Kasai este curent aplicat (este o metodă „populară“ de tratament).

Prognosticul este bun numai în cazuri de leziuni corectabile chirurgical. Altfel, ciroza biliară este o boală progresivă cu evoluție letală.

TABELUL 81

Colestaza: ghid de manifestări clinice și paraclinice corelate fiziopatologic

	Manifestări clinice		Manifestări paraclinice
Acumularea bilirubinei și sărurilor biliare	Icter		Hiperbilirubinemie
	Prurit		Nivel seric crescut al sărurilor biliare
Absența bilei în intestin	Modificări ale scaunelor	Voluminoase, nelegate	Cantitate mare de grăsimi în scaune
		Albe, lucioase	Absența pigmentului biliar și stercobilinogenului în scaune
			Scăderea urobilinogenului urinar
	Xantoame		Hipercolesterolemie (prin colestază prelungită)
Leziuni hepatice	Hepatomegalie moderată		Fosfataze serice crescute
			Transaminaze crescute
			Modificări histopatologice (bioptic)
Absența bilei în intestin asociată sau nu cu leziuni hepatice	Echimoze		Timp de protrombină prelungit

Deficiența de alfa-1-antitripsină asociată cu ciroza

Există cazuri de deficiență a sistemului proteazic inhibitor (Pi) cu predispoziție pentru boală hepatică cronică și emfizem pulmonar cu debut precoce. Fenotipul acestor bolnavi este obișnuit PiZZ. În unele familii a fost raportată asocierea deficienței de alfa-1-antitripsină cu hepatita neonatală și ciroza. Deficiența acestei serum-alfa-globuline coincide pe de altă parte la tineri cu emfizemul pulmonar precoce. S-a demonstrat că modificările hepatice la aceşti tineri se aseamănă cu acelea ale copiilor cu boală hepatică cronică.

Etiologie. 30—50% din adulţii cu deficienţă de alfa-l-antitripsină au ciroză. Numai puţini copii au numai boală pulmonară sau boală pulmonară şi hepatică. Bolnavii au adesea fenotip PiZZ. La fenotipul MZ cu nivele intermediare ale alfa-l-antitripsinei, ereditatea autozomică codominantă pare verosimilă. A fost raportată ciroza la heterozigoţii SZ, FZ. Cea mai mare probabilitate a producerii bolii hepatice severe există însă la homozigoţi.

Semne şi simptome clinice. Deficienţa de alfa-l-antitripsină va fi suspectată la *nou-născuţii* cu sindrom colestatic „idiopatic". Hepatomegalia, icterul, iritabilitatea, anorexia, starea letargică sugerează hepatita neonatală. La *copiii mari* tabloul clinic este de ciroză: ficat mic, splenomegalie, angiom stelat, palme „hepatice", hippocratism digital. La unii copii poate fi prezentă boala pulmonară recurentă(bronşite, pneumonii) [1].

Paraclinic, cel mai izbitor semn este nivelul seric scăzut (sub 100 mg/dl) al alfa-1-antitripsinei la homozigoţii (ZZ) deficienţi în această glicoproteină [2]. Bilirubina serică este crescută (tip mixt), transaminazele şi fosfataza alcalină de asemenea, crescute în stadiul acut. În stadiul cirotic există hipoalbuminemie şi retenţie mărită a BSP (peste 10% la copil; peste 15% la nou-născut). Testele hematologice pot releva hipersplenismul. În cazurile avansate, cu hipertensiune portală, esofagograma evidenţiază frecvent varice esofagiene. *Biopsia hepatică* permite evidenţierea hepatocitelor periportale care conţin globule citoplasmice PAS-pozitive. Prin tehnici de imunofluorescenţă s-a arătat că aceste incluzii sînt în legătură cu alfa-l-antitripsina dar relaţia între prezenţa acestei glicoproteine în hepatocit şi ciroză rămîne să fie stabilită, pentru că nu toţi indivizii la care această proteină este acumulată în hepatocite au tablou de boală hepatică.

Diagnostic pozitiv: anamneză familială de boală hepatică sau pulmonară cu debut precoce; fenotip PiZZ; nivel seric al alfa-l-antitripsinei mai mic de 100 mg/dl; detectarea depozitelor de glicoproteină în hepatocite şi aspect histologic de ciroză.

Diagnostic diferenţial: alte cauze de sindrom colestatic *neonatal* (hepatita cu celule gigante, boala cu incluzii citomegalice, galactozemia, sifilisul, intoleranţa la fructoză, chistele coledociene, atrezia biliară etc.); alte cauze de ciroză cu „mers" insidios în *copilărie* (hepatită anicterică A sau B, boală Wilson, fibroză chistică, boala stocării glicogenului etc.); manifestări *pulmonare* în fibroza chistică, boli de deficienţă imună, anomalii traheo-esofagiene, hernie hiatală, arteră pulmonară hipoplastică cu boală pulmonară.

Complicaţii (se confundă adesea cu manifestările însăşi ale bolii): tendinţa ca agresiunea asupra ficatului [3] să producă boală hepatică cronică care evoluează spre ciroză; „capriciile" bolii hepatice cronice (tulburări nutriţionale, sîngerări ale varicelor esofagiene, ascită, comă); emfizemul pulmonar cu debut precoce sau la vîrsta de adult tînăr (30—40 ani); susceptibilitatea la dezvoltarea hepatocarcinomului.

Tratament. Nu poate fi abordată specific deficienţa însăşi [4]. Colestaza va fi tratată cu fenobarbital 3—5 mg/kg. corp /zi, oral; colestiramină 4—8 g/zi, oral; „formule“ de lapte conţinînd trigliceride cu lanţ mediu; vitamine. Tratament corespunzător al complicaţiilor hipertensiunii portale (sîngerării esofagiene, ascitei etc.).

---

[1] Clinic, tabloul nu este specific, cu excepţia faptului că istoria familială poate indica ciroză şi/sau emfizem precoce (forme„juvenile").

[2] La heterozigoţi (MZ) nivelul este de 100—200 mg/dl iar la normali (MM) nivelul este de peste 200 mg/dl (210—500 mg/dl). Nivelele serice ale antitripsinei pot fi determinat printr-o tehnică de radioimunodifuziune.

[3] Agresiunea ficatului indusă de acumularea glicoproteinei în hepatocite se poate solda ea însăşi cu moartea la vîrsta de sugar.

[4] Profilaxie genetică; consult genetic: indicaţie după stabilirea diagnosticului.

Evoluţie şi prognostic. 50% din deficienţii în alfa-l- antitripsină fac boală hepatică cronică sau ciroză. Apariţia insuficienţei hepatice poate fi expectată în 5—15 ani de la producerea cirozei.

Boala hepatică cronică prin alte tulburări metabolice

Boala Wilson (degenerarea hepato-lenticulară). Boală ereditară autozomal-recesivă, cu manifestare la copiii mici (în

TABELUL 82

Unele boli ereditare asociate cu ciroză

Boala	Afectarea hepatică	Tipul leziunii hepatice	Diagnostic
Deficienţa de alfa-1-antitripsină	Frecventă	Ciroză postnecrotică	Nivelul seric al alfa-1-antitripsinei sub 100 mg/dl
Boala Wilson	Frecvenţă crescută	Ciroză postnecrotică	Cuprul hepatic (bioptic) peste 50—100 μg/g; excreţia urinară a cuprului peste 50 μg/zi; serum-ceruloplasmina (nivelul cupru oxidazei) scăzută sub 20 mg/dl
Fibroza chistică	Frecvenţă moderat-crescută	Ciroză biliară macronodulară	Cloruri în sudoare (Na peste 70 mEq/l)
Glicogenoza IV	Frecvenţă crescută	Ciroză macronodulară	Deficienţă de amilo-1.4: 1.6—transglucozidază
Galactozemia	Frecvenţă crescută	Ciroză postnecrotică	Nivele eritrocitare scăzute ale galactozo-1-fosfat uridil-transferazei (sub 8 ImU/g Hb—normal peste 300 ImU/g de Hb)
Intoleranţa la fructoză	Rară	Ciroză postnecrotică	Absenţa fructozo-1-fosfat aldolazei (biopsie hepatică)
Tirozinoza (Sakai)	Frecventă	Ciroză postencrotică [1]	Teste *screening* pentru aminoacizi în sînge şi urină; activitate redusă a p-hidroxi-fenilpiruvat oxidazei hepatice
Porfiria hepatică	Rară	Ciroză postnecrotică [2]	Excreţie urinară de porfirină; biopsie hepatică
Sindromul Rendu-Osler-Weber (autozomal-dominant) [3]	Nefrecventă	Ciroză postnecrotică [4]	Leziuni cutanate. biopsie

---

[1] Uneori leziunile hepatice se pot asemăna cu colestaza hepatică. ciroza biliară. fibroza portală sau ciroza focală nodulară.

[2] Pot apărea de asemenea. modificări fibroase. stocare de fier şi hepatoame.

[3] Telangiectazia hemoragică ereditară.

[4] Există şi alte tipuri de implicare hepatică: telangiectazie. telangiectazie cu fibroză. hemangioame hepatice.

jurul vîrstei de 5 ani)[1], indusă de creşterea conţinutului în cupru al ficatului şi sistemului nervos central[2].

Patogenic, boala a fost considerată iniţial ca un defect molecular al ceruloplasminei, dar în prezent se estimează că „stocarea" hepatică a cuprului se datorează unui defect al funcţiei lizozomale care împiedică excreţia normală a cuprului biliar. Defectul de bază în boala Wilson este apreciat a fi sau excreţia biliară insuficientă a cuprului lizozomal, sau creşterea cuprului legat de o proteină citoplasmică metallothionina sau cupruthionină. Şi alte enzime care conţin cupru pot fi implicate ca o parte a tulburării generalizate a metabolismului cuprului. Antecedentele familiale sînt adesea prezente.

Clinic, există forme exprimate numai prin disfuncţie hepatică, amintind hepatita acută: debut icteric acut, hepatomegalie, evoluţie spre comă în cîteva săptămîni. Această formă este comună vîrstelor mici şi poate evolua ca ciroză postnecrotică. La copiii mari debutul este marcat de simptomele implicării ganglionilor bazali: rigiditate, tremurături, bradikinezie, disartrie, postură anormală; tulburările psihice se pot asocia în această formă; icterul clinic poate lipsi sau hematemeza (varice esofagiene) poate fi unicul simptom; hepatomegalia este obişnuit evidentă şi în forma neurologică. Inelul Kayser-Fleischer (discoloraţia gri-portocalie pericorneană prin depozitarea cuprului în membrana Descemet) este caracteristic dar absenţa sa nu infirmă diagnosticul. O formă neobişnuită de prezentare a bolii este anemia hemolitică prin creştere bruscă a conţinutului eritrocitar în cupru.

Paraclinic, testele funcţionale hepatice atestă precoce leziunile hepatocelulare[3]; mai tîrziu numai testul BSP este folositor pentru evaluarea gradului leziunii hepatice. Serum-ceruloplasmina[4] este obişnuit scăzută sub 20 mg/dl (normal: 23—43 mg/dl)[5]. Nivelul cuprului urinar este mai crescut de 50 µg/zi (normal la copiii sub 3 ani: sub 30 µg/dl)[6]. Cuprul celular hepatic este mai crescut de 50 µg/g (normal: sub 20 µg/g)[7]. Există disfuncţie tubulară renală, depunerea cuprului în celulele tubulare fiind probabil responsabilă de acidificarea incompletă a urinii, scăderea reabsorbţiei tubulare a fosfatului, glicozuriei, aminoaciduriei şi uricozuriei. Defectul tubular este responsabil şi de nivelul scăzut al uratului seric, tipic în boala Wilson. Hemoliza şi litiaza biliară sînt rareori semnalate. S-au găsit leziuni osoase care simulează osteocondrita disecantă.

Histopatologic, leziunile celulare hepatice sînt iniţial moderate: degenerare glicogenică, vacuolizare şi modificări (degenerări) grăsoase citoplasmice. Pot fi observate granule de lipofuscină şi corpusculi Mallory. Ciroza nodulară grosolană şi nucleii de glicogen observaţi în biopsia hepatică, diferenţiază boala Wilson de alte tipuri de ciroză. La copiii mari, fibroza portală este mai comună. În boala hepatică fulminantă survine transformarea difuză pseudoglandulară a lobulului, cu reacţie difuză mezenchimală.

Diagnosticul pozitiv are în vedere: boala hepatică acută sau cronică, starea neurologică, prezenţa inelului Kayser-Fleischer, creşterea cuprului hepatic, anomaliile nivelului ceruloplasminei şi cuprului seric şi urinar.

---

[1] La începutul celei de a patra decade de viaţă, 95% dintre indivizii afectaţi au manifestări de boală hepatică şi/sau tulburări neurologice.

[2] Boala va fi luată în considerare la toţi copiii cu boală hepatică şi semne neurologice sugestive.

[3] Serum-transaminazele sînt crescute şi la bolnavii asimptomatici.

[4] O alfa-2-globulină. 95% din cuprul seric este încorporat în această proteină.

[5] Nivelele scăzute ale ceruloplasminei pot fi de asemenea găsite în sîngele cordonului la nou-născuţi, în gastroenteropatia cu pierdere de proteine, sindromul nefrotic, kwashiorkor şi insuficienţa hepatică terminală.

[6] Bolnavii pot excreta chiar şi 1,5 mg cupru pe zi.

[7] Poate depăşi 100 µg/g.

Diagnosticul diferenţial se face cu hepatita virală acută A sau B, hepatita cronică activă şi hepatita indusă de medicamente, în faza icterică acută şi cirozele cu hipertensiune portală de altă cauză, mai tîrziu în evoluţia bolii.

Complicaţiile includ degenerarea hepatică, coma, degenerarea central-nervoasă progresivă, pneumonia de aspiraţie terminală.

Tratamentul vizează depleţia organismului de cuprul stocat. Adultul normal ingeră 2,5—5 mg cupru pe zi. Se recomandă reducerea incretei, evitîndu-se alimentele bogate în cupru (ficat, moluşte, nuci, ciocolată)[1] şi înlocuind apa curentă cu apă distilată. Sulfura de potasiu (10—40 mg) administrată în cursul meselor reduce absorbţia intestinală a cuprului dietetic. Medicamentul electiv este Penicillamina (Cuprimine)[2] , chelator al cuprului, în doză de 0,02 g/kg. corp/zi, oral[3]. Poate avea efecte toxice: febră, *rash* maculopapulos, trombocitopenie, leucopenie, sindrom nefrotic. În aceste cazuri este uneori necesară înlocuirea cu TETA (dihidroclorura de trietilentetretamină) sau cu levodopa. Transplantul hepatic poate fi eficient.

Fibroza chistică este cauză inconstantă, dar relativ frecventă de ciroză focală; nu produce totdeauna simptome; totuşi, poate antedata evidenţa insuficienţei pancreatice. Această tulburare ereditară va fi avută în vedere la nou-născuţii cu icter obstructiv prelungit şi constituie problemă de diagnostic diferenţial al hipertensiunii portale, în copilărie. La biopsie se notează obstrucţia canalelor biliare şi fibroza hepatică.

Glicogenoza tip IV produce ciroză.

Boli lizozomale de stocare, astfel ca gangliozidoza generalizată, mucopolizaharidozele, boala I- celulară, boala Sandhoff, bolile Gaucher şi Niemann-Pick, boala de stocare a colesterolului esterificat prezintă hepatomegalie, obişnuit fără ciroză sau tulburare severă a funcţiei hepatice.

Galactozemia. În prima săptămînă de viaţă este prezentă „metamorfoza" grasă; mai tîrziu, structuri pseudoglandulare. Progresiunea se face spre ciroză cu noduli regenerativi.

Intoleranţa ereditară la fructoză este cauză de ciroză postnecrotică similară aceleia din galactozemie.

Tirozinoza (defecte tubulare renale multiple, ficat mare cirotic, rahitism) se poate prezenta ca o hepatită neonatală fulminantă sau ca ciroză neonatală.

Hemosideroza[4] şi hemocromatoza[5]. Hemocromatoza idiopatică prezintă tetrada clasică: pigmentare, *boală hepatică*, diabet zaharat, insuficienţa cardiacă. Nivelul fierului plasmatic este crescut peste 0,15 mg/dl, saturarea proteinelor care leagă fierul este de 75—100% şi biopsia hepatică pozitivă.

Colestaza familială progresivă se prezintă cu manifestări clinice şi chimice de icter obstructiv. Procesul progresează spre fibroză şi ciroză biliară. *Clinic*, facies caracteristic[6], prurit rebel (poate precede icterul cu luni sau ani)[7], icter (de obicei precoce: la vîrsta de 6—7 săptămîni), hepatosplenomegalie, retardarea creşterii, retard mintal, durere abdominală, steatoree, creşterea concentraţiei acizilor biliari în plasmă[8], prezenţa în plasmă a litocolatului (în mod normal nedetectabil în plasmă) un acid biliar secundar, derivat din acidul chenodeoxicolic[1]. Este implicată stocarea şi, de asemenea, clearence-ul BSP; bilirubina conjugată, fosfataza alcalină şi transaminazele sînt crescute; timpul de protrombină este scăzut.

---

[1] Restricţiile dietetice nu sînt însă practice.

[2] O dimetilcisteină.

[3] În cursul administrării creşte excreţia urinară a cuprului.

[4] Stocare excesivă de fier, fără leziune celulară.

[5] Creşterea generalizată a stocurilor de fier, în asociere cu leziuni tisulare.

[6] Ochi proeminenţi, obraji „plini".

[7] Piele îngroşată, gratată.

[8] În jur de 325 nanomoli/ml (N : sub 5).

Boala (anemia) cu HbS (drepanocitoza, boala „sickle cell“) se asociază obişnuit cu leziuni hepatice importante (ciroză portală, necroză ischemică, hemocromatoză) secundare infarctelor ischemice produse prin blocarea sinusoidelor cu drepanocite şi prin trombozele care rezultă din eliberarea tromboplastinei atunci cînd celulele „sickle“ au impact cu sinusoidele[2].

SINDROMUL REYE[3]

Este o „encefalopatie acută toxică“, un sindrom în care deprimarea conştienţei (stupoare, comă asociate adesea cu convulsii; LCR hipertensiv, dar în rest normal) apare brusc, fără cauză aparentă şi care se asociază cu funcţie hepatică anormală şi modificări patologice în ficat şi alte viscere.

Etiologie. Incidenţa pare mai mare decît s-a apreciat, sindromul Reye fiind o importantă cauză de deces în copilărie. Nu există un singur *factor etiologic*. Au fost detectaţi la diferiţi bolnavi: virusul gripal A şi B, varicelos, ECHO 2, Coxsackie A, rheovirus, virus Epstein-Barr[4]. Au mai fost incriminate cauze toxice şi metabolice.

Patogeneza este puţin cunoscută: hepatotoxină, substanţă toxică cu acţiune celulară generală (disfuncţie neurologică secundară intoxicaţiei cu amoniac?), nivel seric ridicat al acizilor graşi cu lanţ scurt şi mediu. Un defect genetic metabolic pare, de asemenea, verosimil la „capitolul“ vulnerabilitate.

Patologie: infiltraţie grasă severă a celulelor *hepatice*[5], în celulele tubilor proximali renali, miocard şi alte viscere; edem *cerebral*, necroză neuronală întinsă, adesea cu o distribuţie care sugerează leziunea anoxică.

Tablou clinic (remarcabil de constant); debut la orice vîrstă (de la sugar la adolescenţă), aproape totdeauna după o infecţie virală (gripă B cel mai frecvent, varicelă în al doilea rînd). Cînd copilul pare că s-a vindecat de boala „prodromală“ începe să aibă vărsături. După alte 24—48 de ore survine stupoarea şi delirul şi rapid, bolnavul intră în comă cu sau fără convulsii asociate. La examenul fizic: hiperpnee (hiperventilaţie) caracteristică, respiraţii neregulate, pupile dilatate, lent reactive. În formele severe cu edem cerebral şi hipertensiune intracraniană se notează semn Babinski pozitiv, hiperreflexie în asociere cu postură (rigiditate) de decerebrare. Icterul este minim sau absent, splenomegalia poate fi prezentă; se notează hepatomegalie uşoară. Terminal apar semne de herniere tentorială a creierului, cu paralizia perechii a treia de nervi cranieni şi oprirea respiraţiei. La supravieţuitori ameliorarea este rapidă (2—3 zile) obişnuit fără disabilitate reziduală.

Paraclinic, LCR este acelular şi glicorahia crescută (corespunzătoare hipoglicemiei). Transaminazele şi lactic-dehidrogenaza sînt crescute (de la moderat la intens). Bilirubina serică şi fosfatazele alcaline sînt normale sau uşor crescute. Timpul de protrombină este obişnuit pre-

---

Creşterea „pool“-ului acestui acid şi a litocolatului este responsabilă de colestază, hiperplazie canaliculară şi ciroză.

[2] Nu se va omite însă că pot fi contributoare la apariţia leziunilor hepatice: hemosideroza consecutivă hemolizelor, calculoza biliară (1/4 din cazuri) şi hepatita virală serică (posttransfuzională).

[3] Boala hepatică albă; encefalopatia cu degenerare grasă a viscerelor, encefalopatia acută toxică.

[4] Au fost observate forme epidemice în cursul unor epidemii de gripă B.

[5] Electronooptic, leziuni mitocondriale; lipsesc leziuni inflamatorii; glicogenul este virtual absent în hepatocite.

lungit[1]. Amoniul sanguin este crescut în majoritatea cazurilor. Se notează hiperaminoacidemie generalizată (în special, glutamină, alanină, lizină), creşterea azotului ureic sanguin, hipocitrulinemie şi o combinaţie de alcaloză respiratorie şi acidoză metabolică. Există leucocitoză (de ordinul a 40 000/mmc), cu predominenţa granulocitelor. *EEG* prezintă anomalii difuze, cu predominenţa marcată a undelor lente.

Diagnostic pozitiv: infecţie prodromală a căilor respiratorii superioare, gripă, varicelă; debut cu vărsături; letargie cu progresiune rapidă spre comă; transaminaze serice crescute, timp de protrombină prelungit, bilirubinemie de obicei normală; hiperamoniemie şi hipoglicemie; steatoză microveziculară hepatică, cerebrală, renală.

Diagnostic diferenţial: encefalopatia acută toxică (intoxicaţie medicamentoasă), encefalopatia prin hipoglicemie, coma hepatică, hepatita fulminantă, encefalopatia anoxică (secundară convulsiilor), tumoră intraventriculară cu obstrucţie bruscă în circulaţia LCR.

Complicaţii: pneumonie de aspiraţie, insuficienţă respiratorie acută, hernierea trunchiului cerebral, aritmii cardiace, excreţie inadecvată de ADH şi diabet insipid terminal.

Tratamentul este de susţinere: intubaţie şi ventilaţie asistată, perfuzie de apă, electroliţi şi glucoză 10% cu insulină 1 u/3 g glucoză (pentru hipoglicemie)[2], Mannitol 1 g/kg. corp în perfuzie (dacă funcţia renală nu este compromisă) sau glicerol 1,5 g/kg. corp pe sondă nazogastrică, dexametazonă sau hemisuccinat de metilprednisolon, exsanguinotransfuzie sau dializă peritoneală[3], vitamina K 3—5 mg i.m., citrulină 100 mg/kg. corp i.v., acid nicotinic 500 mg i.v. la fiecare 30 de minute, pentru 3 doze. Pentru controlarea convulsiilor se administrează anticonvulsivante obişnuite. Nu se administrează acid acetilsalicilic şi fenotiazine (agravează disfuncţia cerebrală şi hepatică).

Prognostic: mortalitate 40—80%; prognostic rău, în special sub vîrsta de 2 ani.

---

[1] Şi alţi factori de coagulare dependenţi de ficat cu activitate redusă.

[2] Va fi evitată hiperhidratarea (accentuează edemul cerebral).

[3] Vizează intoxicaţia amoniacală.

Capitolul XI

BOLI ALE APARATULUI RENOURINAR

GLOMERULONEFRITA

Glomerulii renali pot fi afectaţi în două circumstanţe: *primitiv*, ca boală cu localizare exclusiv glomerulară şi *secundar* (sau concomitent) ca parte componentă a unei boli sistemice. La o mai bună înţelegere a glomerulonefritei au contribuit: dovezile că leziunile din nefrita experimentală au similitudini cu leziunile din nefrita umană; recunoaşterea unei varietăţi de nefropatii morfologic distincte prin practicarea biopsiei renale percutane la toate vîrstele; studierea componentelor complementului seric, a cineticii celulare şi a factorilor de coagulare; noile achiziţii în microscopia optică şi micrografia electronică; folosirea antiserurilor marcate cu fluoresceină pentru examinarea bioptică.

Etiologic, se acceptă că glomerulonefrita acută comună (fac excepţie forma malignă neproliferativă şi nefrita din purpura Henoch-Schönlein) şi probabil unele forme de glomerulonefrită persistentă sînt boli ale complexelor imune legate de *infecţia anterioară cu streptococ beta-hemolitic grupa A*. Natura antigenului cauzal şi raţiunea pentru care numai unele tipuri de streptococi din grupa A au potenţă nefritigenă rămîn obiect de incertitudine. Există din ce în ce mai multe dovezi (la om şi animal) că şi *alte bacterii* pot precipita boala complexelor imune şi produce glomerulonefrită [1]. Şi *infecţiile virale* pot juca un rol [2]. Unele *protozoare* produc manifestări ultrastructurale şi imunopatologice particulare bolii complexelor imune (malaria cuartă). Este evident că agenţii infecţioşi reprezintă cauza incitantă în majoritatea formelor cu debut acut dar reacţii autoimune induse genetic, toxic sau prin tulburare vasculară reprezintă cauze recunoscute de boală glomerulară cronică indistinctibilă de cele induse infecţios.

Deşi *patogenia* rămîne frecvent obscură, este evident că în majoritatea cazurilor reacţiile antigen-anticorp sînt responsabile de afectarea glomerulilor [3]. Prin studii experimentale au fost delimitate 3 tipuri distincte ale mecanismelor de lezare glomerulară: depozitare de complexe imune; boală antimembrană bazală; boală tubulo-interstiţială. *Boala complexelor imune* (tip III, Coombs) are ca model clinic nefrita din boala serului. Experimental, formarea de complexe imune circulante, prin injectarea repetată a unei proteine străine determină glomerulonefrită la animalul de experienţă, după 7–9 zile. Semnele de nefrită apar cînd anticorpii gazdei se combină cu antigenele injectate şi formează complexe antigen-anticorp solubile. În condiţiile în care antigenul este în exces, complexele sînt filtrate de glomeruli, se agregă şi formează depozite electronodense care se depun pe versantul epitelial al membranei bazale. Trebuie subliniată semnificaţia diferită a localizării subepiteliale, subendoteliale sau mesangiale a agregatelor. Consecutiv scade brusc concentraţiabeta-1-C globulinei serice şi activitatea complementului seric [4]. Prezenţa în depozite a antigenului, IgG şi beta 1 C globulinei poate fi demonstrată prin imunofluorescenţă [1]. Aceste procese au ca rezultat migrarea leucocitelor, eliberarea de anafilatoxine, lezarea endoteliului prin aderarea plachetelor, depozitarea de fibrină şi distrugeri tisulare. Aceste observaţii au înlăturat controversele în legătură cu apartenenţa imunologică postinfecţioasă (poststreptococică) a glomerulonefritei acute [2].

---

[1] Infecţii pneumococice, sifilis, endocardită bacteriană, shunt-uri ventriculo-atriale infectate.

[2] Virusul Ebstein-Barr, virusul ECHO, antigenul Australia, virusul coriomeningitei limfocitare (la şoarece).

[3] Ideea că glomerulonefrita ar putea reprezenta o reacţie de hipersensibilitate la infecţia streptococică sau alţi stimuli antigenici datează de la începutul secolului.

[4] Complementul este activat prin prezenţa complexelor imune sau a imunoglobulinelor agregate, pe căile clasice de activare sau pe căi alternante.

Boala antimembrană bazală glomerulară[3] are ca model experimental clasic nefrita Masugi şi similitudini cu unele tipuri de rejecţie la transplant şi cu nefrita din sindromul Goodpasture (nu are alt corespondent în clinica umană dar a potenţat înţelegerea mecanismelor de producere a glomerulonefritei acute poststreptococice). Anticorpii antimembrană bazală sînt depozitaţi nu în grămezi ci liniar (fin) pe versantul subendotelial al membranei bazale (model diferit de acela din boala complexelor imune), în asociere cu beta-1-C globulina. Fixarea pe membrana bazală se asociază de asemenea cu activarea sistemului complement (ca şi în boala complexelor imune). A fost demonstrat şi un al treilea tip caracterizat prin infiltrate interstiţiale de celule mononucleare şi depozite de imunoglobulină şi complement în membrana bazală tubulară: *boala tubulo-interstiţială*. *Crioglobulinele* au fost de asemenea implicate în etiologia bolii renale la om. *Activarea sistemului complement*[4] (fig. 104) mediază răspunsuri inflamatorii secundare care contribuie la lezarea glomerulilor (tabelul 83). Dintre substanţele eliberate, leucokinazele atrag polimorfonuclearele care devin aderente de peretele capilarelor glomerulare şi secretă enzime care digeră citoplasma celulelor epiteliale şi lezează membrana bazală. Aceste leziuni se adaugă acelor induse de complexele imune şi de anticorpii antimembrană bazală. *Depunerea de fibrină* în capilarele glomerulare şi în ariile mesangiale poate fi demonstrată direct (histologic şi imunochimic) şi indirect (produse de scindare a fibrinei prezente în ser şi urină). Poate contribui la obliterarea glomerulară, inducînd proliferări mesangiale, elaborare de material matricial şi formare de semilune epiteliale [5]. Determinarea produselor de scindare a fibrinei în ser şi urină poate constitui un test util al leziunii glomerulare acute. S-a dedus că tratamentul cu heparină şi alte anticoagulante ar putea întîrzia sau schimba evoluţia glomerulonefritei rapid progresive (acord neunanim [6]). *Imunitatea celulară* pare să fie implicată, alături de imunitatea umorală în patogenia glomerulonefritei. Astfel, limfocitele mici ale unor bolnavi demonstrează hipersensibilitate la antigenul membranei bazale glomerulare, fără să se ştie dacă această hipersensibilitate este cauză sau consecinţă a lezării membranei bazale glome-

---

[1] A fost postulat că animalele care au elaborat cu rapiditate anticorpii au făcut o boală autolimitată asemănătoare glomerulonefritei acute, în timp ce animalele care au elaborat puţini anticorpi şi la care antigenul a rămas în exces au dezvoltat tipul persistent (cronic) de boală.

[2] Fenomen imun şi nu parte componentă a procesului infecţios.

[3] Anticorpi împotriva membranei bazale glomerulare.

[4] Sistemul complement (C') cuprinde 9 componente proteice plasmatice notate C'1—C'9. Primul component (C'1) reacţionează la imunoglobulină şi stimulează activarea în cascadă a celorlalte componente din plasmă (similar procesului de coagulare sanguină). Cum măsurarea fiecărui component al complementului şi a activităţii totale se face prin metode complicate, în scopuri practice, concentraţia beta-1-C globulinei (al 3-lea component al complementului) furnizează referinţe adecvate (reducerea activităţii totale a complementului rezultă cu precădere din reducerea concentraţiei beta-1-C globulinei).

[5] Mecanismele de coagulare par să fie implicate în multe forme de boală glomerulară acută.

[6] Acţiunea farmacologică a heparinei este oricum complexă: anticoagulant, anticomplement, antiinflamator.

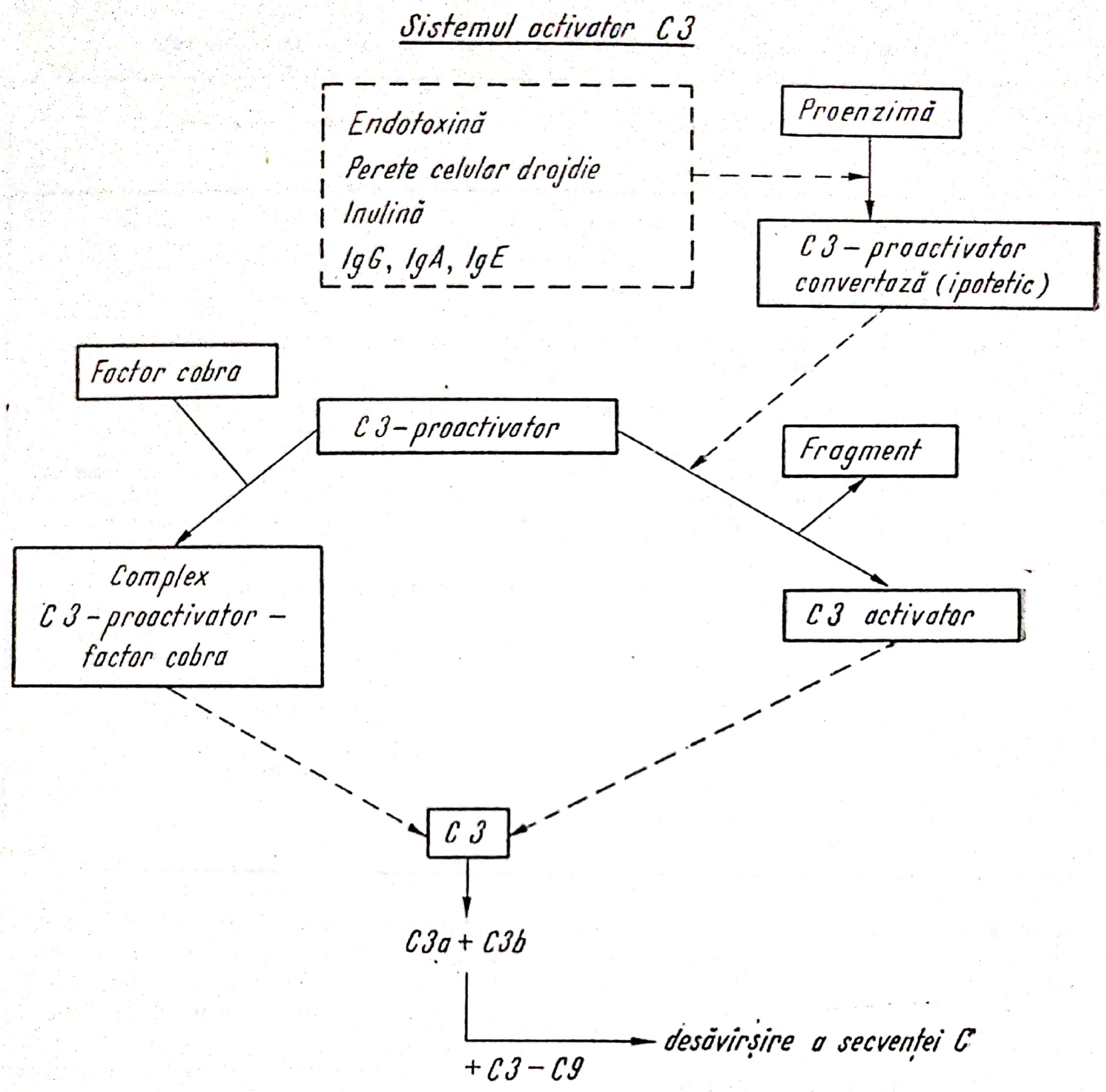

Sistemul activator C3
Endotoxină
Perete celular drojdie
Inulină
IgG, IgA, IgE
Proenzimă
C3 – proactivator convertază (ipotetic)
Factor cobra
C3 – proactivator
Fragment
Complex C3 – proactivator – factor cobra
C3 activator
C3
C3a + C3b
desăvîrșire a secvenței C
+ C3 – C9

Fig. 104. Activitarea sistemului C3 (schemă).

rulare. Dacă ar fi o realitate, serul antilimfocitar ar putea deveni instrument terapeutic în glomerulonefrită.

Clasificare. Niciun criteriu (etiologic,[1] patogenic[2], histopatologic[3] sau clinic[4]) nu este pe deplin satisfăcător, fiind mai

---

[1] Formele primitive pot fi clasificate *etiologic* în: glomerulonefrită acută poststreptococică; glomerulonefrite legate de alte infecții; glomerulonefrite cu cauză necunoscută.

[2] Patogenic, se vorbește de: boală a complexelor imune; boală antimembrană bazală; forme fără patogenie imună stabilită.

[3] Histopatologic, există: forme fără leziune decelabilă sau leziune minimă; forme difuze, focale sau segmentare; forme membranoase, proliferative sau membranoproliferative; forme lobulare, exsudative, necrozante; forme cronice cu atrofie glomerulară. După distribuția leziunilor glomerulare se vorbește de forme omniglomerulare (afectează toți glomerulii), multiglomerulare (majoritatea glomerulilor) și focale (mai puțin de jumătate din glomeruli) iar referitor la glomerul, de forme difuze (glomerulul în totalitate) și segmentare (numai o parte din glomerul).

[4] Clinic, există: glomerulonefrite acute; glomerulonefrite cronice (persistente); sindroame nefrotice.

TABELUL 83

Sistemul complement de amplificare biologică a imunităţii umorale

Treapta	Componentul complementului	Proprietăţile fragmentului legat de membrană (altele decît cele 9 componente în secvenţa complementului)	Proprietăţile fragmentului în faza fluidă
1	C 1	C 1 q: recunoaşterea locului CF al anticorpului	
		C 1 s: prinderea C 1-esterazei	
2	C 4	C 4 b: neutralizarea virusului. imunoconglutinarea	C 4 a: activitate asemănătoare kininei
	C 2	C 2 a: prinderea C 3-convertazei	C 2 b: activitate asemănătoare kininei
3	C 3	C 3 b: unele molecule de membrană; conglutinare; aderenţă imună; sporirea fagocitozei; legarea limfocitelor B; conglutinare imună	C 3 a: anafilatoxină I; creşterea permeabilităţii vasculare; contracţia muşchilor netezi; eliberare de histamină; degranularea mastocitelor; chemotaxia leucocitelor
4	C 5		C 5 a: anafilatoxina II; creşterea permeabilităţii vasculare; contracţia muşchilor netezi; eliberarea de histamină; solicitarea cocitotaxiei pentru activitatea chemotactică pentru leucocite
5	C 6 C 7		C 5 6 7: activitate chemotactică
6	C 8 C 9	C 8: membranoliză „parţială“ C 9: membranoliză completă	

acceptabilă formularea unui model de prezentare şi nu a unei clasificări (vezi tabelul 84).

Nefropatii acute

Glomerulonefrita acută poststreptococică

Definiţie. Reprezintă cea mai frecventă boală glomerulară a copilăriei. Este *determinată* de o infecţie faringiană sau cutanată cu streptococi nefritigeni beta-hemolitici din grupa A fiind *declanşată* de un conflict imun. Este o boală specifică, poststreptococică, cu evoluţie autolimitată şi prognostic foarte bun.

Etiologie. Numai unele serotipuri de streptococi beta-hemolitici care infectează faringele sau pielea au potenţă nefritigenă, cel mai comun fiind tipul 12 pentru faringită şi tipul 49 pentru piodermită, dar natura proprietăţilor nefritigene ale acestor germeni nu este bine cunoscută. *Incidenţa* bolii este mai mare la vîrsta de 3—13 ani[1] cu un vîrf la vîrsta de 7—8 ani, boala fiind neobişnuită la copiii mai mici de 2 ani. *Riscul* producerii nefritei după infecţia streptococică cu germeni nefritigeni este de 1 : 100, variind cu prevalenţa streptococilor nefritigeni în populaţie pînă la 10 — 15 : 100. Evaluarea riscului depinde şi de acurateţea diagnosticului (formele fruste, manifestate numai prin hematurie microscopică sau prin scăderea nivelului seric al beta-1-

---

[1] Vîrsta şcolară este cel mai frecvent afectată.

TABELUL 84

Glomerulonefritele la copil: model de prezentare

1. *Nefropatii acute*
   - a) Glomerulonefrita acută poststreptococică
   - b) Glomerulonefrita rapid progresivă (nefrita idiopatică malignă neproliferativă şi alte tipuri)
   - c) Nefrita din purpura Henoch-Schönlein (nefrita anafilactoidă)
2. *Nefropatii recurente*
   - a) Nefropatia mezangială IgA-IgG (boala Berger)
3. *Nefropatii persistente*
   - a) Glomerulonefrita membrano-proliferativă (trei tipuri)
   - b) Glomerulonefrita epimembranoasă
   - c) Nefrita din lupusul eritematos sistemic
   - d) Nefrita din bacteriemia prelungită (endocardita subacută)
4. *Nefropatii cu celularitate mezangială, neclasificate*
5. *Sindromul nefrotic*
   - A. *Sindromul nefrotic primar* (idiopatic)[1]
     - a) Sindromul nefrotic cu *leziune minimă*
     - b) Glomeruloscleroza focală (*scleroza* glomerulară focală idiopatică)
     - c) Glomerulonefrita *proliferativă* (difuză sau focală)
       - — proliferativă idiopatică[2]
       - — membrano-proliferativă idiopatică[3]
       - — proliferativă mezangială
       - — proliferativă mezangială cu semilune
       - — proliferativă focală
     - d) Nefropatie *membranoasă* (glomerulopatia epimembranoasă idiopatică[4])
     - e) Forme cu debut precoce
       - — boala microchistică ereditară infantilă
       - — scleroza mezangială omniglomerulară difuză familială
       - — alte forme
   - B. *Sindromul nefrotic secundar*[5]
     - a) Infecţios: lues congenital, hepatită cu virus B, malarie, toxoplasmoză
     - b) Postinfecţios: glomerulonefrite postinfecţioase (streptococ, stafilococ alb, virusuri)
     - c) Boli de colagen: nefrita din purpura anafilactoidă, LES sau periarterita nodoasă
     - d) Neoplazii: Hodgkin, leucemie
     - e) Agenţi nefrotoxici: tridionă, trimetadionă, penicilamină, mercur
     - f) Boli cardiovasculare; tromboza venei renale, pericardită constrictivă, insuficienţă cardiacă congestivă
     - g) Alte forme: sindromul Alport, sindromul Goodpasture cistinoza, lipodistrofia parţială, nefroblastomul, sindromul unghie-rotulă, diabetul zaharat, sindromul hemolitic-uremic, anemia *sickle cell*, amiloidoza

---

[1] Se clasifică după criterii histopatologice; unele entităţi au fost descrise şi ca nefroze; singura condiţie de încadrare în sindromul nefrotic este *proteinuria* peste 2 g/m^2/zi sau peste 0,1 g/kg corp/zi.

[2] Există şi alte forme: glomerulonefrita acută poststreptococică, LES, purpură anafilactoidă.

[3] În afară de forma idiopatică se poate semnala această formă şi în lipodistrofie şi nefrita de *shunt*.

[4] Există şi forme incluse de sifilisul congenital, LES sau malarie.

[5] Se clasifică după criterii etiologice.

globulinei sînt obişnuit „scăpate“ observaţiei). Băieţii sînt mai frecvent afectaţi decît fetele (sex ratio între 2 : 1 şi 3 : 2), deşi faringita şi piodermita streptococică afectează egal ambele sexe. Factorii care *favorizează* răspîndirea infecţiei streptococice, favorizează şi apariţia nefritei: climatul temperat sau rece (incidenţă sezonieră cu vîrf de iarnă sau/şi primăvară) în caz de infecţie faringiană; climatul cald (incidenţă crescută la sfîrşitul verii şi începutul toamnei) în caz de infecţie cutanată; aglomerarea (grijă sporită în colectivităţi de copii, şcoli, grădiniţe); factorii socio-economici (supraaglomerare, condiţii precare de igienă); leziuni cutanate pe pielea descoperită (înţepături de insecte, gratate şi suprainfectate, vezicule variceloase suprainfectate). Boala poate avea caracter „epidemic“ consecutiv unor *epidemii* de angină streptococică sau scarlatină. Este posibil ca în cursul mai multor săptămîni să apară mai multe cazuri în aceeaşi familie. *Recurenţa* de nefrită este foarte rară şi atunci este consecinţa unei infecţii streptococice cu *alt tip nefritigen*.

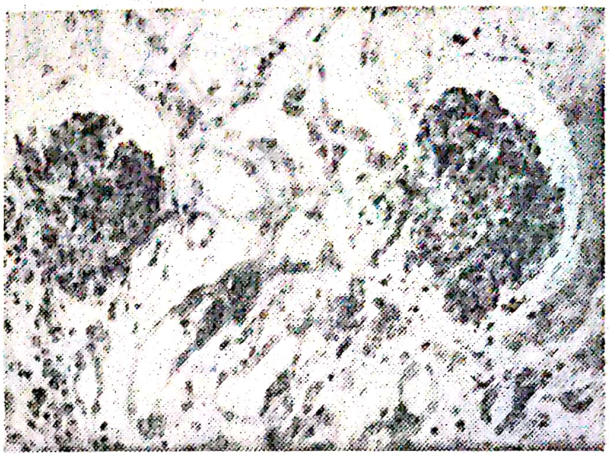


Fig. 105. Glomerulonefrită acută difuză; examen histopatologic. (×200). Glomeruli măriţi; hiperemie; infiltrat inflamator în lumenul capilarelor şi proliferarea celulelor endoteliale (Sp. Popescu-Micloşanu).

Patogenie şi *patologie*. Se acceptă că nefrita poststreptococică este o *boală imună*, ipoteză fundamentată de: perioada latentă de 7—14 zile, scăderea activităţii complementului seric, prezenţa „reactanţilor“ imuni la locul leziunii glomerulare, similitudinea imunologică şi histopatologică (electronooptică) cu nefrita experimentală şi nefrita umană din boala serului indusă de injectarea unei proteine străine. *Tipul* de conflict pare să fie similar unei *boli a complexelor imune*. Astfel, este posibil ca peretele celular sau componente plasmatice ale streptococilor să evoce producerea de complexe antigen-anticorp solubile, care sînt depozitate sub forma unor grămezi neregulate, localizate numai pe versantul subepitelial al membranei bazale glomerulare. Microscopoelectronic şi prin tehnici de imunofluorescenţă s-a demonstrat că aceste depozite conţin IgG şi beta-1-C globulină, suportul globulinic al fracţiunii C 3 al complementului seric activat de reacţia imună pe care o amplifică (complementul capătă rol de amplificator umoral al răspunsului imun)[1]. Prezenţa depozitelor glomerulare subepiteliale iniţiază leucochimiotaxia antrenînd aglomerarea la locul de reacţie a polinuclearelor cu rol în fagocitarea excesivă a agregatelor depozitate (fig. 105). Prin stimularea lizozomilor celulari este generată liberarea de proteaze, hormoni inflamatori şi substanţe pirogene iar enzimele lizozomale contribuie la deterioarea membranei bazale glomerulare, deformîndu-i geometria şi făcînd-o *permeabilă* pentru proteinele serice şi eritrocite. Este *momentul clinic* al apariţiei bolii, decalat cu 1 — 2 săptămîni de agresiunea antigenică. Dacă durata acestei perioade latente, de „ignoranţă“ trecătoare este bine stabilită, durata intervalului de timp dintre infecţia streptococică şi producerea complexelor imune solubile rămîne obscură. Există şi alte probleme necunoscute sau neexplicate: natura proteinei antigenice streptococice şi insuccesul identificării sale în depozitele glomerulare de IgG şi beta-1-C globulină; modelul neconvingător de glomerulonefrită reprodus experimental la animale; predominanţa depozitării de beta-1-C globulină în glomerulul renal în comparaţie cu IgG; decalajul dintre deprimarea marcată a activităţii fracţiunii C 3 a complementului faţă de C l, C 4 şi C 2 practic neafectate (sugerează existenţa unei căi proprii de activare a C 3, independentă de activarea „în cascadă“ a întregului sistem complement); scăderea marcată a properdinei serice şi depozitarea sa în glomeruli.

---

[1] A fost demonstrată şi prezenţa unei proteine provenite din membrana plasmatică a streptococului.

Fiziopatologie. Princiala tulburare funcţională este *scăderea ratei de filtrare glomerulară* (normal: 45—95 ml/m^2/min.) în condiţii în care fluxul sanguin renal nu este proporţional redus, cu diminuarea consecutivă a fracţiunii filtrate. Scăderea ratei de filtrare determină retenţie de apă şi sodiu, supradistensia volumului plasmatic şi extracelular, apariţia edemului şi hipertensiunea arterială. Este neclar dacă aceasta este singura cauză a celor patru tulburări citate (retenţie hidrosalină, hipervolemie, edem şi hipertensiune) fiind foarte posibil să intervină adiţional (contributor) încă 3 tulburări fiziopatologice: *creşterea permeabilităţii capilare*, *spasmul vascular* şi *activarea mecanismului renină-angiotensină-aldosteron*.

Modelul clinic variază într-o gamă foarte largă, ca severitate (de la forme uşoare sau asimptomatice, la forme critice) şi extensiune simptomatică (de la forme mono- sau oligosimptomatice, la forme foarte complexe). *Faza infecţioasă precedentă* (angină, scarlatină, adenită cervicală, piodermită, varicelă impetiginizată etc.) este detectată anamnestic, numai în unele cazuri fiind posibil ca nefrita să fie lipsită de o anamneză de infecţie premergătoare, „de iniţiere“ sau aceasta să fie relatată ca o „răceală“ minoră. Infecţia căilor respiratorii superioare şi otita medie sînt detectate în 60—80% din cazuri iar infecţiile cutanate în 5—10%. *Perioada de latenţă* durează în medie 10 zile (7—14 zile în 50% din cazuri; 7—21 de zile în aproape 50%, rareori mai puţin de 7 zile sau mai mult de 22). Este atît de complet asimptomatică (ignoranţă trecătoare) încît prezenţa hematuriei concomitent sau imediat după o angină, sugerează mai curînd altă boală renală (hematurie recurentă benignă, boală renală cronică exacerbată etc.). Nefrita iniţiată de infecţiile cutanate are obişnuit o perioadă de latenţă mai lungă (3 săptămîni sau mai mult) [1]. *Debutul* este obişnuit brusc, cele mai precoce semne ale formei comune fiind edemul periorbital discret (mai uşor vizibil matinal), oliguria şi modificarea aspectului urinei (închisă la culoare). Iritabilitatea, indispoziţia, durerea abdominală vagă şi, mai rar, subfebrilitatea pot fi prezente la debut. *Faza acută* (edematoasă) a perioadei de stare durează de obicei 4—10 zile. Edemele predomină periorbital, la trezirea din somn, sau suprapubian, dar au tendinţa să se extindă la extremităţi şi peretele abdominal, devenind mult mai rar generalizate şi aproape niciodată de amploarea edemelor nefrotice. Sînt cazuri în care edemele rămîn discrete şi scapă observaţiei medicale la copiii pe care îi examinăm pentru prima oară sau la preşcolarii durdulii. Oliguria se menţine, urina este tulbure-maronie (hematurică) ca „ceaiul tare“ sau „Pepsi-Cola“, dar nu conţine niciodată cheaguri de sînge ca în cistita hemoragică. Disuria discretă şi senzaţia de discomfort suprapubian nu sînt simptome comune. Copilul este însă palid şi anorexic, acuză cefalee şi, în mod evident, se simte bolnav. Frecvenţa pulsului este scăzută, în primele zile de boală. Tensiunea arterială înscrie valori variabile de la normală la moderată, putîndu-se înregistra valori de 120—180 mmHg (sistolică), cu 80—120 mmHg (diastolică), fără modificări remarcabile ale fundului de ochi. Aceste *patru* semne, *edemul*, *oliguria*, *hematuria* şi *hipertensiunea* prezente în grade variabile, reprezintă semnele cardinale ale fazei acute. După această perioadă de 4—7—10 zile, mai rar după 2—3 săptămîni, în care copilul este placid, apatic, anorexic, cu edeme persistente sau fluctuaţii ponderale uneori de 1/2 —1 kg/zi, urini închise la culoare şi tensiune arterială crescută încep să apară primele semne de *ameliorare*: creşterea volumului urinar (primul semn, obligatoriu de înregistrat în foaia de observaţie), cu scăderea corespunzătoare a greutăţii corporale (cîntărirea bolnavului zilnic, la aceeaşi oră este de asemenea obligatorie) şi „ştergerea“ edemelor. Tensiunea arterială se normalizează concomitent dar poate uneori persista pînă la 2 săptămîni după normalizarea volumului urinar excretat. După o zi sau două de la apariţia primelor semne de ameliorare survine *faza diuretică*. Diureza devine „copioasă“ (la copilul mare, pînă la 3 litri/zi!). Apare starea de bine, apetitul se normalizează, urina se limpezeşte şi îşi recapătă culoarea normală, atît ca urmare a scăderii excreţiei de eritrocite cît şi prin diluţie excesivă, aşa încît după încă cîteva zile de la începutul fazei diuretice şi aproximativ 2—3 săptămîni de la debutul bolii copilul capătă aspectul unei *sănătăţi* clinice perfecte. Anticipăm însă că unele modificări reziduale detectabile prin examene de laborator pot persista. Hematuria microscopică şi cilindruria pot persista 1—2 luni (mai rar 1 an) putînd fi exacerbate de boli intercurente sau activitate fizică mai intensă, dar hematuria macroscopică persistă rareori mai mult de 1 săptămînă de la debutul bolii. De asemenea, nivelul ureei sanguine revine la normal în cursul fazei diuretice. Nivele ocazional crescute timp de mai multe săptămîni pot fi explicate de decalajul dintre normalizarea filtrării glomerulare (mai înceată) şi apetitul (respectiv increta) de proteine mai rapid apărut şi satisfăcut de anturaj. O modestă proteinurie notată calitativ cu +1 pînă la +2 poate persista mai multe săptămîni.

---

[1] Simptomul clinic iniţial este *hematuria macroscopică* la 70% dintre copiii spitalizaţi. *edemele* (de grade şi cu localizări variabile) în 65% din cazuri. *hipertensiunea arterială* în 50% din cazuri şi, mult mai rar, ascita (sau, ocazional, revărsatul pleural).

Tabloul de laborator este bogat în date de referinţă. Cuprinde examenul de urină, biochimia sanguină, examenele bacteriologice, testele serologice şi imunologice, activitatea complementului seric, tabloul hematologic, examenele radiologice, electrocardiograma şi biopsia renală. *Examenul de urină* poate decela o „proteinurie febrilă“ şi cîteva eritrocite în perioada infecţiei streptococice iniţiale şi este normal în perioada latentă. În perioada de stare, volumul este redus 3—5 pînă la 10 zile (oligurie, mai rar anurie). Urina, de culoarea ceaiului tare, are o densitate specifică în jur de 1 020 (în condiţii de oligurie). Testele calitative pentru proteine dau reacţii de +3 la +4. Excreţia zilnică de proteine nu este excesivă (sub 1 g) cu o concentraţie de 30—100 mg/dl, atingînd rar 3 g/zi[1]. Glicozuria este absentă. Sedimentul urinar este roşu-negricios sau maro. La examinarea microscopică se văd numeroase eritrocite, leucocite (dacă sînt în număr mare pot sugera un diagnostic eronat de infecţie urinară[2]), celule epiteliale, cilindrurie[3] (cilindri eritrocitari roşii-portocalii, bine identificaţi în sedimentul proaspăt, bine agitat, caracteristici de glomerulonefrită acută), cilindri granuloşi şi cilindri celuloepiteliali (reflectă o leziune renală severă). După centrifugare, urina supernatantă dă reacţii pozitive pentru Hb. În absenţa unei infecţii urinare reale, urocultura este sterilă. *Biochimia sanguină* relevă tulburări electrolitice şi acido-bazice (Na, Cl, K, HCO_3) in particular în formele oligoanurice care evoluează cu insuficienţă renală. Hiponatremia este consecinţa supraîncărcării cu lichide, paralelă cu scăderea excreţiei (oligurie severă şi acidoză metabolică). Hiperkaliemia poate înregistra valori de 5,5—9,0 mEq/l ameninţînd viaţa în cel mai înalt grad. În formele severe este prezentă, de asemenea, acidoza metabolică care accentuează şi mai mult hiperkaliemia. Azotul ureic sanguin este crescut aproximativ la o jumătate pînă la trei pătrimi din numărul de bolnavi, reflectînd implicarea filtrării glomerulare. Poate depăşi 50 mg/dl dar rareori valorile sînt mai mari de 100 mg/dl. Concomitent se înregistrează valori crescute ale creatininei serice (depăşesc 1,2 mg/dl). Clearence-ul creatininei poate fi semnificativ scăzut (faţă de valoarea normală de 105 ± 14 ml/min./1,73 m^2), în faza iniţială. Acidul uric creşte la valori de peste 5,5 mg/dl. Uneori alături de o proteinurie abundentă neobişnuită, se pot înregistra modificări biochimice tranzitorii de sindrom nefrotic (hipoalbuminemie, hiperlipidemie). *Examenele bacteriologice* pentru streptococul beta hemolitic se efectuează din exsudatul faringian sau de sub crustele unor leziuni cutanate suspecte. Germenii care au infectat pielea pot contamina ulterior faringele dar infectarea pielii cu streptococi de provenienţă faringiană nu se produce niciodată. În cazurile sporadice de nefrită sînt culturi pozitive în 10—15% din cazuri (rată similară cu cea a populaţiei martor sănătoase clinic din aceeaşi colectivitate). Acest procent redus este explicat de faptul că, majoritatea bolnavilor au primit tratament antibiotic pentru infecţia precedentă sau flora streptococică a suferit un declin spontan. În epidemii procentul culturilor pozitive este mai mare. În acest mod, examenul bacteriologic nu poate reprezenta un criteriu valoros de diagnostic pentru nefrită. Dintre *testele serologice şi imunologice* titrul ASLO(ASO) este cel mai folosit în practică. Anticorpii antistreptolizina O apar în ser după aproximativ 10—14 zile după infecţia streptococică iniţială şi persistă 4—6 săptămîni. De aceea, dacă titrul este găsit iniţial normal sau nesemnificativ crescut, testarea trebuie repetată în cursul evoluţiei. Dacă nivelul nu creşte, boala nu poate fi demonstrată. O dublare a nivelului indică, în schimb, infecţia recentă şi relaţia cu nefrita este sigură. Infecţia streptococică faringiană determină titruri mai ridicate decît impetigo-ul. Nivelul normal este de 250 u Todd. Titrul de 400 u sau mai mult este considerat semnificativ crescut. Amploarea şi durata creşterii titrului nu au relaţie cu severitatea şi prognosticul bolii. Cum numai 80% dintre streptococii beta hemolitici grupa A produc o creştere a titrului ASLO, se impun în unele cazuri, studii serologice pentru alte antigene streptococice [1]. Există de asemenea o diferenţă între infecţia faringiană şi cea cutanată şi în ceea ce priveşte răspunsul imun prin anticorpi. Anticorpii la streptolizina O (ASO sau ASLO), la nicotinamid-adenindinucleotidaza (anti-NADase) sau difosforopiridin nucleotidaza (anti DPNase) şi, într-o măsură mai mică, la dezoxiribonucleaza B (anti DNase B) sînt obişnuit prezenţi în nefrita după faringită. În forma consecutivă impetigo-ului răspunsul imun este net pentru DNase B sau pentru hialuronidază dar este inconstant pentru streptolizina O (ASO sau ASLO) şi NADase. Se consideră că testul anti-NADase (sau anti-DPNase) este superior pentru detectarea infecţiei faringiene incitatoare de glomerulonefrită în timp ce testul anti-DNase B este avantajos pentru forma indusă de infecţia cutanată. Reactanţii de fază acută (VSH accelerată, proteina C reactivă prezentă şi testul serum-mucoproteinei) sînt pozitivi în stadiile precoce. Determinarea în serie a VSH este încă folosită ca test de evolutivitate deşi acurateţea altor criterii este recunoscută. Creşterea marcată a ratei de sedimentare concomitent cu o infecţie intercurentă poate produce confuzii de interpretare. *Complementul seric* este scăzut în stadiile precoce ale glomerulonefritei şi această determinare este utilă clinic. În practică se determină concentraţia serică a beta-1-C globulinei, o proteină care oglindeşte activitatea C 3. În nefrită concentraţia sa este scăzută la 80—40 mg/dl. [2] Scăderea este precoce şi persistă 10—40 de zile, revenirea la normal făcîndu-se de obicei după 4—5 săptămîni. În 7—10% din cazuri concentraţia beta-1-C globulinei este normală în prima săptămînă de boală putînd rămîne astfel în tot cursul bolii. Semnificaţia acestei abateri rămîne incertă. De asemenea, nu a fost pe deplin explicat faptul că de reducerea globală a activității întregului sistem complement este responsabilă reducerea marcată a C 3 și a componentelor terminale, componentele inițiale C 1, C 2 și C 4 fiind economisite (activarea pe o cale proprie a C3 este o explicație valoroasă). Există unii bolnavi care nu au altă evidență de glomerulonefrită acută în afară de scăderea beta-1-C globulinei serice (forme subclinice de boală). Properdina serică este concomitent scăzută. *Tabloul hematologic* constă din număr normal de leucocite cu formulă normală sau ușoară leucocitoză (12 000–15 000/mm^3 cu deviere la stînga a polimorfonuclearelor), și ușoară anemie normocromă (Hb: 9–11 g/dl), în cursul fazei edematoase, datorată hemodiluției. După reluarea diurezei, numărul de hematii, cantitatea de Hb și valoarea hematocritului revin la normal. Prin măsurarea masei totale de hematii, prin marcare cu radiocrom s-a confirmat că mărirea postdiuretică a concentrației Hb rezultă din contractarea volumului plasmatic în prealabil expandat, supraexpansiunea explicînd semnele clinice și radiologice de congestie circulatorie din faza edematoasă. Această „anemie“ nu necesită tratament. Transfuzia de sînge poate agrava hipertensiunea și congestia circulatorie și precipită apariția insuficienței cardiace. *Radiografia toracică*[1] este caracteristică în perioada edematoasă: edem interstițial mai accentuat în regiunile hilare, un tip central de congestie vasculară pulmonară (accentuarea desenului vascular), ușor de confundat cu o pneumonie interstițială. Aceste modificări ale cîmpurilor pulmonare pot fi prezente și în lipsa hipertensiunii semnificative și edemului subcutanat. Dacă există supraîncărcare (congestie) circulatorie marcată devine evident edemul pulmonar franc. Infiltratele pulmonare reprezintă zone localizate de congestie și nu trebuie confundate cu opacități de pneumonită. Cardiomegalia marchează suferința inimii. Revărsatul pleural este rareori prezent. În concordanță cu evoluția bolii se observă în zilele următoare o clarificare a cîmpurilor pulmonare, cu reducerea semnificativă a volumului inimii, așa încît după 1–2 săptămîni de la restabilirea diurezei, radiografia pulmonară înfățișează un aspect normal. *Pielografia intravenoasă* este rareori indicată (manifestarea clinică atipică, suspectarea altor cauze de hematurie, leucociturie predominantă). În perioada precoce a glomerulonefritei poate fi demonstrată mărirea rinichilor și o funcție excretorie deficitară a substanței de contrast. *Electrocardiograma* nu aduce mari beneficii în rezolvarea cazurilor obișnuite. Ea devine însă extrem de utilă pentru monitorizarea formelor cu oligurie severă, insuficiență renală și hiperpotasemie. Principalele modificări ECG sînt consecința hiperkaliemiei și reflectă modificări ale activității electrice a inimii permițînd o corelație cu nivelul potasiului seric[2]. La valori de 5,5 mEq/l undă T înaltă și subțire; 6,5 mEq/l — lărgirea complexului QRS; peste 7 mEq/l — scăderea amplitudinii undei P, creșterea duratei undei P, prelungirea intervalului P–R. Odată cu creșterea în continuare a kaliemiei, complexul QRS fuzionează cu unda T, formînd o falsă undă bifazică; pot apărea contracții ventriculare premature, tahicardie supraventriculară și fibrilație atrială. Cînd kaliemia depășește 9 mEq/l fibrilația ventriculară este iminentă. *Biopsia renală* nu este necesară pentru diagnostic. Devine utilă atunci cînd evoluția clinică este atipică sau în convalescență, cînd semnele de ameliorare întîrzie să apară (proteinurie persistentă după cîteva luni; hematurie microscopică după mai mult de 12–18 luni). Materialul bioptic va fi examinat prin imunofluorescență și cu microscopul electronic. Biopsii repetate au demonstrat că, oricum, modificările histopatologice și anormalitățile în imunofluorescență persistă după normalizarea urinii.

---

[1] Proteinuria este semnificativă la 70% din bolnavi dar componenta nefrotică este o raritate.

[2] Cistită hemoragică.

[3] Prezentă în 80% din cazuri.

---

[1] Dacă sînt testate concomitent titrul ASLO, titrul antihialuronidazei şi titrul anti-DN-ase B se poate raporta că în 100% cazuri testele imunologice sînt pozitive.

[2] Prin metoda Mancini valoarea normală a complementului seric este de 100 ± 20 u.

---

[1] Într-o treime din cazuri există unul sau mai multe semne radiologice.

[2] În 50% din cazuri există semne ECG de hiperkaliemie sau/și de hipocalcemie mai mult sau mai puțin accentuate.

Corelaţii clinico-morfologice. Există o corelaţie semnificativă liniară inversă între *clearence*-ul creatininei şi severitatea leziunilor morfologice din primele 30 de zile de boală. Valori în jur de 150 mg/dl ale *azotului ureic* sanguin relevă leziuni glomerulare severe iar valori de 30—50 mg/dl — leziuni uşoare. *Proteinuria* şi *hematuria* accentuate se asociază cu obliterări marcate ale capilarelor glomerulare dar gradul anomaliilor excretorii nu pot fi bine corelate cu leziunea glomerulară. Valorile *complementului seric* nu au putut fi de asemenea corelate cu leziunea glomerulară sau cu gradul proliferării intracapilare. Nu au fost stabilite corelaţii între *titrul ASLO*, *oligurie* şi *valoarea tensiunii arteriale*, şi leziunea glomerulară; nici între tensiunea arterială şi alterarea alteriolelor şi arterelor mici.

Formele cu debut atipic pot genera serioase erori de diagnostic şi tratament. Formele de debut cu *tablou urinar minim* (hematurie microscopică sau proteinurie discretă cu reacţie calitativă de la +1 la +2, fără hematurie) sau urină persistent normală pot fi diagnosticate prin anamneză de infecţie streptococică recentă şi nivelul scăzut al complementului seric. Aceste forme trebuie căutate printre contacţii bolnavilor de nefrită din colectivităţi de copii. Debutul cu *hematurie, fără edeme şi hipertensiune* poate mima o cistită hemoragică. Debutul cu *insuficienţă cardiacă* (respiraţie scurtă şi rapidă, raluri umede ca într-o pneumonie; cardiomegalie şi hepatomegalie — ca în insuficienţa cardiacă de orice cauză) pune probleme dificile de diagnostic dacă s-a omis că insuficienţa cardiacă acută la copilul de vîrstă preşcolară şi şcolară, are frecvent origine renală. Prezenţa hipertensiunii arteriale permite evitarea erorii căci alte forme de insuficienţă cardiacă la copil nu prezintă acest semn. Practicarea examenului de urină (hematurie microscopică) elucidează rapid diagnosticul. În formele cu debut convulsiv confuzia cu epilepsia (criză, de asemenea, în afebrilitate) este posibilă. Ne vor reţine atenţia absenţa convulsiilor în antecedente, detectarea edemului, chiar foarte discret, al feţei şi persistenţa hipertensiunii după jugularea crizei. Examenul unui specimen de urină (obţinut prin cateterizare, dacă nu se poate altfel) devine însă obligatoriu pentru precizarea diagnosticului.

Formele particulare de evoluţie sau „complicaţiile“ sînt: glomerulonefritele acute cu insuficienţă cardiacă acută, encefalopatia hipertensivă şi insuficienţa renală acută. *Insuficienţa cardiacă* reproduce forme de intensitate variată. La cei mai mulţi bolnavi este mai curînd o „congestie circulatorie necardiacă“ prin stare hipervolemică şi hipertensiune arterială, realizînd mărirea inimii şi accentuarea desenului vascular pulmonar, fără perturbări ale dinamicii circulatorii proprii insuficienţei cardiace. Cauza hipertensiunii arteriale nu este bine cunoscută. Factori ca rezistenţa capilară vasculară periferică crescută prin vasoconstricţie arteriolară şi secreţia excesivă de renină sînt sugestivi dar, se pare că retenţia apei şi sodiului au importanţă majoră. La puţini bolnavi există însă ortopnee, turgescenţa venelor cervicale, tahicardie, ritm de galop, hepatomegalie de consistenţă moale ca în insuficienţa cardiacă congestivă adevărată. Edemul pulmonar acut poate surveni de asemenea, dar studii hemodinamice au demonstrat că este mai curînd consecinţa creşterii permeabilităţii capilare pulmonare decît a hipertensiunii sistemice sau miocarditei. *Encefalopatia hipertensivă* este consecinţa creşterii bruşte şi impredictibile a tensiunii arteriale, la debutul sau în oricare moment al perioadei edematoase. Cefaleea, ameţeala, disconfortul abdominal şi vărsăturile sînt simptome premonitorii. Urmează scăderea tranzitorie a acuităţii vizuale, exsudat sau hemoragii retiniene, dezorientare, eventual hemipareză tranzitorie şi, în special, convulsii tonicoclonice generalizate de tip „grand mal“. Pot surveni şi accidente vasculare cerebrale. Encefalopatia din glomerulonefrita hipertensivă este atribuită hipertensiunii intracraniene, cu hipoxie cerebrală, şi edemului cerebral dar cauzele şi mecanismele nu sînt pe deplin elucidate. LCR-ul este hipertensiv dar citochimic normal (puncţia lombară decompresivă generează riscul angajării medulare cu oprirea respiraţiei şi nu trebuie practicată de rutină). Encefalopatia hipertensivă nu se soldează în mod obişnuit cu sechele neurologice (s-a descris un caz de hemiplegie spastică reziduală). *Insuficienţa renală acută* poate apărea în faza acută a bolii. Este anunţată de oliguria severă şi persistentă sub 200 ml/zi sau sub 150 ml/zi/m^2, cantitate minimă necesară sarcinii excretorii a solvaţilor. Se produce distorsiunea progresivă a arhitecturii hidroelectrolitice şi, în special, hiperkaliemie şi acidoză metabolică. Hiperkaliemia, tulburarea cea mai ameninţătoare pentru viaţă este consecinţa deprimării excreţiei urinare a potasiului în condiţiile în care increta şi/sau catabolismul tisular continuă. Nivelul calciului seric poate fi scăzut ca urmare a creşterii nivelului fosforului seric.

Diagnostic pozitiv. Deşi nu există nici un test clinic sau de laborator care prin el însuşi să permită stabilirea diagnosticului, deşi glomerulonefrita acută poate debuta atipic, în majoritatea cazurilor precizarea diagnosticului pozitiv nu întîmpină dificultăţi. *Criteriile* sînt următoarele: oligurie; edeme; hipertensiune şi congestie circulatorie; hematurie cu cilindrii eritrocitari în urină; proteinurie cantitativă moderată (30—100 mg/100 ml, excepţional „la nivel nefrotic" de 1 000 mg/100 ml sau mai mult) cu reacţie calitativă persistentă de la +2 la +3 care nu poate fi atribuită hematuriei; retenţie azotată; pseudoanemie de hipervolemie; tulburări electrolitice şi acido-bazice; dovezi clinice, bacteriologice şi serologice de infecţie streptococică la bolnavi şi contacţi; concentraţie serică scăzută a beta-1-C globulinei; tendinţă spontană de vindecare după 2—3 săptămîni. Nu poate fi observată prezenţa concomitentă a tuturor acestor criterii.

Diagnostic diferenţial. Probleme de diagnostic diferenţial se nasc în două circumstanţe: debut atipic simulînd o boală de inimă, neurologică sau pulmonară; manifestări care mimează altă boală renală. *Glomerulonefrita cronică* („persistentă") membranoproliferativă nu are, în multe cazuri, semne de infecţie streptococică precedentă (titrul ASLO este obişnuit normal); oliguria este persistentă, diureza şi clarificarea urinii întîrziind să apară, azotemia este de asemenea persistentă, exacerbările de hematurie macroscopică sînt comune, concentraţia beta-1-C globulinei nu revine la normal, funcţia renală se deteriorează rapid. Histopatologic este o glomerulonefrită proliferativă difuză şi omniglomerulară, cu prezenţa de semilune. *Glomerulonefrita familială* (nefrita hematurică ereditară, hematuria familială) este o boală rară, caracterizată prin hematurie recurentă sau persistentă, absenţa edemelor şi hipertensiunii, existenţa antecedentelor familiale de nefrită, asocierea cu surditate neurogenă de percepţie şi leziuni oculare posibile (sindrom Alport). *Hematuria recurentă benignă* (hematuria neexplicată) este lipsită de alte simptome, biopsia renală relevînd leziuni minime de glomerulonefrită în unele cazuri şi glomeruli normali în altele (tabelul 85).

Sindromul nefrotic cu leziune minimă (nefroza copilăriei) intră în discuţie în cazurile de glomerulonefrită cu sindrom nefrotic trecător şi care dispare spontan odată cu apariţia diurezei. *Sindromul hemolitic uremic* este mai frecvent la sugar asociind boala renală uremică, cu anemia hemolitică cu tablou morfologic bizar şi trombocitopenia. *Hematuria „urologică"* din boli ale tractului urinar (din cistita hemoragică acută, litiază, traumatism, tumori şi niciodată în infecţia urinară) nu se însoţeşte de cilindrurie. Nu există dovezi de infecţie streptococică antecedentă iar concentraţia beta-1-C globulinei este normală. În cazuri incerte pielografia intravenoasă, cistoscopia şi alte investigaţii urologice precizează diagnosticul. *Glomerulonefrita din LED* sau altă boală de colagen trebuie suspectată dacă există alte manifestări de boală sistemică (febră, rash, artropatie, adenopatii) şi dacă evoluţia nefropatiei este atipică. *Diagnosticul diferenţial trebuie* de asemenea făcut cu glomerulonefrita rapid progresivă, nefrita din purpura anafilactoidă, exacerbarea acută a unei glomerulonefrite cronice, hipertensiunea malignă.

Prevenția glomerulonefritei vizează tratamentul precoce și suficient (10–14 zile) al anginelor nefritigene și al impetigo-ului cu Penicilină G. Eficiența este evaluată la cel puțin 50%. Membrilor familiei și contacților bolnavilor de nefrită li se vor face culturi bacteriologice pentru depistare și tratament cu Penicilină G sau eritromicină. În piodermita streptococică tratamentul general este superior tratamentului local. În izbucniri epidemice de infecție sptreptococică nefritigenă tratamentul precoce cu antibiotice poate limita răspîndirea bolii.

Deși recurența în glomerulonefrita poststreptococică este neobișnuită s-a recomandat ca timp de o lună de la vindecare să se facă profilaxie penicilinică pentru că eventuale infecții intercurente exacerbează hematuria. După o lună există puține indicații pentru continuarea profilaxiei. Nu există dovezi că amigdalectomia previne recurența sau cronicizarea și indicațiile acesteia în cursul convalescenței sînt aceleași ca în orice caz de amigdale infectate cronic la copii care nu au avut nefrită. Oricum, nu se va practica amigdalectomia decît după 3 luni de la perioada acută a nefritei, administrîndu-se cîte 600 000 u. Penicilină G în ziua intervenției și încă două zile după aceea.

Tratamentul diferă în funcție de forma clinică și existența complicațiilor. În *formele comune* sînt necesare îngrijiri atente numai în perioada acută, care nu durează obișnuit mai mult de 1–2 săptămîni, timp suficient ca leziunea renală să retrocedeze pînă într-un stadiu în care nu mai generează riscuri. S-a propus ca bolnavilor fără hipertensiune sau tensiune arterială ușor crescută dar prompt influențată de repausul la pat și hipotensoare, diureză peste 400 ml/zi și funcție renală (clearence) normală sau moderat afectată, să li se dea permisiunea să fie îngrijiți la domiciliu. În schimb, bolnavii cu oligurie sub 25 ml/kg corp/zi, edeme importante, clearence al creatininei sub 60 ml/minut/1,73 m^2, uree sanguină peste

TABELUL 85

Clasificarea etiologică a hematuriilor

1. Glomerulonefrita acută poststreptococică
2. Tulburări imune
   a. Glomerulonefrite persistente primare
      — Focal-proliferative
      — Membranoase
      — Membranoproliferative
      — Difuz-proliferative
   b. Nefrita din purpura reumatoidă
   c. Boală vasculară de colagen
      — LED
      — Poliarterită nodoasă
   d. Endocardită bacteriană subacută
   e. Sindromul Goodpasture
3. Boli infecțioase ale tractului urinar
   a. Pielonefrita bacteriană acută
   b. Tuberculoza renală
   c. Chiste hemoragice infectate
   d. Varicelă, rujeolă, rubeolă
4. Tulburări familiale și/sau congenitale ale tractului urinar
   a. Nefrita ereditară cronică Alport
   b. Hematuria familială benignă
   c. Boala polichistică renală
   d. Malformații congenitale ale tractului urinar
5. Diateze hemoragice
   a. Coagulopatii
   b. Trombocitopatii
   c. Hemoglobinopatii
   d. Malformații vasculare: hemangioame, telangiectazia hemoragică ereditară, tromboza venei renale, varice pielo-ureterale
6. Boli neoplazice
   a. Neoplasmul renal
   b. Leucemia
7. Traumatisme renourinare
   a. Traumatism direct
   b. Traumatism indirect: șoc, anoxie etc.
   c. Calculoză
   d. Corpi străini
   e. Excoriații genitourinare
8. Medicamente sau substanțe chimice
9. Cauze diverse
   a. Eforturi fizice
   b. Sindromul hemolitic-uremic
   c. Scorbut
   d. Hematurie emoțională
   e. Alergie
10. Hematurie recurentă monosimptomatică (esențială, idiopatică, benignă)

50 mg/dl, simptome uremice (vărsături, letargie), congestie vasculară pulmonară sau semne de encefalopatie hipertensivă vor fi imediat spitalizați. Indicația spitalizării sau a tratamentului la domiciliu ține însă nu numai de severitatea bolii ci și de capacitatea familiei și a medicului de a asigura o îngrijire corespunzătoare la domiciliu. Variabilitatea severității fazei acute și caracterul impredictibil al apariției encefalopatiei, în multe cazuri nu numai la debut ci și în zilele următoare, determină pe cei mai mulți medici să recomande *internarea în spital* în toate cazurile. *Repausul la pat* este recomandat la copii cu hipertensiune și edeme și strict obligatoriu la bolnavii cu encefalopatie incipientă sau insuficiență cardiacă. Copiii cu forme minime de boală (edeme și modificări urinare discrete, fără hipertensiune) vor rămîne în spital, permițîndu-li-se activități limitate, dar nu vor fi externați pentru a putea fi evaluată atent evoluția ulterioară a bolii [1]. *Balanța lichidelor* va fi evaluată prin cîntărirea corporală zilnică, la aceeași oră, înregistrarea incretei și excretei și determinarea osmolarității urinii. Este necesară restricția aportului de apă numai dacă diureza scade la 200—300 ml/zi. În această situație se calculează o cantitate de lichide administrate, egală cu pierderea insensibilă de apă (aproximativ 400 ml/m^2/zi) la care se adaugă cantitatea excretată în ultimele 24 de ore. În oligoanurie fără diaree, vărsături, depleție de volum plasmatic sau semne clinice de deshidratare, cantitatea va fi redusă la un total de 300—400 ml/m^2/zi iar dacă aportul oral nu este posibil va fi administrată glucoză 20% în perfuzie continuă. În aceste condiții este necesară administrarea insulinei 0,1 u/kg. corp i.v. și aceeași doză s.c. Trebuie de asemenea făcute determinări repetate ale glicemiei. Restricția de lichide nici nu scurtează și nici nu prelungește faza oligurică. Necesitatea, în scopul forțării diurezei a „șocului de apă“ nici măcar nu mai intră în discuție. *Dieta* depinde de severitatea bolii (edeme, insuficiență renală și hipertensiune) și de stadiul în care se află. În faza oligurică, edematoasă, hipertensivă, în afară de restricția de apă se vor face restricții de Na, K și proteine. Această perioadă nu durează, în cazurile obișnuite, mai mult de o săptămînă, în acest timp caloriile fiind furnizate de glucide și grăsimi. Dacă edemele sînt accentuate și există congestie circulatorie, aportul de NaCl va fi redus la 300 mg/zi iar dacă edemele sînt reduse și hipertensiunea discretă aportul va fi de 1—2 g/zi. Aportul de potasiu va fi întrerupt timp de 2 zile (sau pînă cînd diureza depășește 200—300 ml/zi). Se va ține seama că citricele au un conținut bogat în potasiu. Restricția inițial completă și apoi parțială de proteine este necesară la debut în special la bolnavii cu azotemie, crescută (uree peste 75 sau 100 mg/dl, prin oligurie prelungită) [2]. După apariția diurezei (1—2 săptămîni) restricția proteică nu mai este necesară. Introducerea proteinelor va fi progresivă și selectivă (inițial proteine din lapte și alimente vegetale și ulterior carne). *Tratamentul antiinfecțios* — deși boala este poststreptococică — este util în primele 10—14 zile de la debut deși nu influențează hotărîtor evoluția ulterioară a bolii, iar recurențele sînt rare (boala se corelează cu tipuri specifice de streptococ hemolitic). Pentru eradicarea completă a unor eventuale focare reziduale și mai ales dacă examenul exsudatului faringian este pozitiv pentru streptococ hemolitic, se folosește Penicilina G 600 000 pînă la 1 200 000 u/zi, eritromicină 30 mg/kg. corp/zi sau cefalexină 50 mg/kg. corp/zi. Procain-Penicilina sau Penicilina V sînt mai puțin eficiente. După unii autori, tratamentul cu peni-

---

[1] Cei mai mulți copii își limitează singuri activitatea fizică în faza acută a bolii iar alții nu respectă repausul la pat (aceștia vor fi încurajați să aibă o activitate cît mai liniștită). Oricum, nerespectarea repausului strict nu deteriorează funcția renală dacă semnele clinice inițiale au cedat.

[2] În caz de azotemie severă cantitatea de proteine va fi de 0,50 g/ kg. corp/zi. În condițiile restricției de proteine, pentru reducerea catabolismului, trebuie asigurate nevoile calorice.

cilină poate chiar inhiba dezvoltarea anticorpilor protectori specifici care în mod normal nu apar în plasmă decît după 30—60 zile de la infecţie. *Tratamentul hipertensiunii arteriale* (prezentă la debut sau survenind impredictibil în faza edematoasă) este strict indicat atunci cînd presiunea diastolică atinge sau depăşeşte 95 mmHg sau există semne de congestie circulatorie, insuficienţă cardiacă (edem pulmonar acut), sau encefalopatie hipertensivă (cefalee, torpoare, convulsii, comă). În „cazuri limită“ se va măsura tensiunea la fiecare 4—6 ore. Formele discrete pot fi controlate cu sedative (Fenobarbital) şi repaus. Dacă tensiunea minimă coboară prin repaus este suficientă restricţia sodiului alimentar la 1 g/zi şi continuarea repausului. În formele persistente hipotensoarele cel mai des folosite sînt: rezerpina 0,07 mg/kg. corp i.m. sau i.v. lent (în 5—10 minute) şi hidralazina 0,1—0,15 (pînă la 0,7) mg/kg. corp i.m.. Cele două medicamente pot fi administrate asociat, i.m., acţionînd sinergic. O doză sau două la 12 ore interval (se repetă doza dacă presiunea sanguină nu scade de la prima administrare) sînt suficiente. Nu se recomandă mai mult de 3 injecţii de rezerpină. Rareori hipertensiunea persistă două săptămîni sau mai mult. În aceste cazuri sau dacă răspunsul este tranzitoriu devine necesară continuarea tratamentului cu hidralazină oral [1]. După ce tratamentul i.v. a adus presiunea arterială la un nivel inofensiv (presiune sistolică sub 140 mmHg; presiune diastolică sub 90 mmHg) se poate folosi Alfa-methildopa 20—40 mg/kg. corp/zi, oral, doză divizată în 4 prize sau o asociere de hidralazină 2—4 mg/kg. corp/zi oral, cu hidroclorotiazidă 2,5 mg/kg. corp/zi oral, ambele divizate în 3 prize. În formele ce reprezintă urgenţe (convulsii) medicamentul de elecţie este Diazoxid 5—10 mg/kg. corp i.v. Dacă există congestie circulatorie concomitentă, medicaţia hipotensoare se va asocia cu o medicaţie diuretică eficientă (Furosemid 1 mg/kg. corp i.v.) obţinîndu-se ameliorări în 3—4 ore. *Edemele, congestia circulatorie* [2] şi *insuficienţa cardiacă* se tratează prin restricţie de sodiu, diuretice, controlul presiunii arteriale, digitală, venesecţie (flebotomie) şi — în cazuri extreme — dializă. Teoretic, *diureticele* au eficacitate redusă din cauza ratei de filtrare glomerulară foarte mult scăzută şi a cantităţii mici de filtrat ajunsă în tubi, adică acolo unde acţionează diureticul. În practică, edemul pulmonar acut beneficiază de doze mari de Furosemid (2—5 mg/kg. corp) sau Acid etacrinic i.v. Diureticele sînt indicate de asemenea, pentru influenţarea mai rapidă a edemelor [3], pentru testarea răspunsului renal şi, adjuvant, în tratamentul hipertensiunii. În prezenţa insuficienţei cardiace congestive cu hepatomegalie, cardiomegalie, ritm de galop se foloseşte Digoxina i.v., deşi ameliorarea obişnuită este mai curînd consecinţa restricţiei de sodiu şi a controlării hipertensiunii. Doza va fi însă ajustată de acord cu existenţa insuficienţei renale şi a hiperkaliemiei. Flebotomia sau dializa sînt efectuate în scopul redresării hipervolemiei. *Anemia* nu necesită tratament (Hb este obişnuit moderat scăzută). *Insuficienţa renală acută* necesită stabilirea unui plan terapeutic complex, în funcţie de gravitate şi stadiu. Despre restricţia de lichide s-a vorbit. Cea de a doua măsură este asigurarea unei increte calorice (400 calorii/m^2/zi, sub formă de hidrocarbonate) indispensabilă diminuării catabolismului tisular endogen. Dacă vărsăturile împiedică aportul oral al unei cantităţi de 10 g/kg. corp zahăr se administrează i.v. soluţie glucozată 20% într-o cantitate înscrisă în limitele de lichide permise. A treia măsură este corecţia acidozei metabolice cu soluţie de bicarbonat de sodiu în perfuzie iar a patra, prevenirea şi corectarea tulburărilor electrolitice. *Hiperkaliemia* va fi interferată prin excluderea completă din incretă a potasiului pînă ce excreţia urinară devine adecvată, prin administrarea lentă (în 15—20 minute) de calciu i.v., în doză de 10—15 mg calciu elementar/kg. corp (1 g gluconat de calciu conţine 93 mg calciu elementar). Corecţia acidozei cu bicarbonat de sodiu are efecte favorabile şi asupra hiperkaliemiei căci este sistată intrarea H^+ în celule şi ieşirea K^+. Se va avea însă în vedere că sodiul din bicarbonat poate accentua edemele şi congestia circulatorie. Un alt procedeu este administrarea orală sau rectală a unei răşini schimbătoare de ioni (Kayexalate) 10—25 g în 50—100 ml soluţie de glucoză 5%. După 30—60 minute „se spală“ intestinul cu soluţie salină izotonică pentru a micşora efectele constipante ale răşinii şi a evita un impact fecal. Dacă toate aceste măsuri se dovedesc ineficiente (eventualitate rară) se recurge la dializa peritoneală sau la hemodializă, folosind lichide lipsite de potasiu şi conţinînd Dextroză, Na, Ca, Mg, Cl şi lactat, în cantităţi adecvate. Este cea mai energică măsură pentru corectarea hiperkaliemiei severe, echilibrarea celorlalţi electroliţi şi a balanţei hidrice şi acido-bazice precum şi pentru tratarea hipertensiunii şi congestiei vasculare. În majoritatea cazurilor în care este practicată la copil, se preferă dializa peritoneală pe o perioadă de aproximativ 48 de ore. La „capitolul“ *alte tratamente* sînt luaţi în discuţie corticosteroizii (nu trebuie să fie folosiţi); heparina cu acţiune anticoagulantă, antiinflamatorie şi anticomplement (va fi folosită numai în mod excepţional la bolnavii cu insuficienţă renală decompensată care nu se ameliorează cu terapia curentă, inclusiv dializa) [1]; antimetaboliţii de tip Azathioprină 4 mg/kg. corp/zi sau Ciclofosfamidă 3 mg/kg. corp/zi ca doze iniţiale, după care se scade progresiv doza, în funcţie de *clearence*-ul creatininei. Antimetaboliţii au indicaţii la bolnavii cu glomerulonefrită severă proliferativă, în absenţa semnelor de vindecare spontană, persistenţa hipocomplementemiei peste intervalul de timp admis, apariţia şi persistenţa sindromului nefrotic, declinul progresiv al funcţiei renale, persistenţa proteinuriei mai mult de 6 luni, morfologie renală bioptică de cronicizare.

---

[1] Doză: 0,7 mg/kg. corp/zi, în 4 doze divizate, oral. Se poate creşte pînă la maxim 200 mg/zi oral. Tratamentul cu doza eficientă va fi continuat pînă cînd tensiunea arterială este menţinută normală 24—48 de ore, după care se reduce treptat doza şi apoi se întrerupe tratamentul. Rareori este necesar un tratament îndelungat cu hidralazină.

[2] Congestia vasculară reflectă retenţie hidrică şi nu insuficienţă miocardică, răspunzînd la restricţia de apă şi sare şi la Furosemid şi nu la Digitală.

[3] Edemele persistente se tratează cu Furosemid 2 mg/kg. corp/zi, oral, în 2 prize. Hidroclorotiazida (aceeaşi doză) este eficientă atunci cînd funcţia renală este normală sau aproape normală (este ineficientă dacă filtratul glomerular este marcat scăzut).

Evoluţie. În cazurile comune, necomplicate, după o perioadă acută de cîteva zile pînă la 1—3 săptămîni(faza edematoasă) copilul se află în *convalescenţă*, are o stare bună şi poate fi mobilizat şi chiar externat şi supravegheat în continuare în spital sau la domiciliu încă 2—3 săptămîni. Externarea se face numai cu condiţia ca edemele să fi dispărut complet, greutatea corporală şi tensiunea arterială să rămînă stabilă, urina să fie macroscopic de aspect normal şi ureea sanguină să aibă valori în jur de 30 mg/100 ml. În această a doua perioadă, restricţiile de activitate curentă în casă şi restricţiile de dietă nu mai sînt necesare, interzicîndu-se numai efortul şi alimentaţia excesivă şi neadecvată. După încă 7—10 zile de la terminarea convalescenţei (aproximativ după 6 săptămîni de la debut) copilul poate reîncepe şcoala, continuînd să fie examinat la dispensar, săptămînal, timp de o lună şi lunar, după aceea, pînă la 1 an de la debut. Hematuria microscopică şi proteinuria discretă nu reprezintă indicii de restricţie a activităţii (pot persista luni). Funcţia renală tinde să revină rapid la normal (dacă a fost numai discret sau moderat deprimată). Beta-1-C globulina revine la normal în 6 săptămîni de la debut. Persistenţa unui nivel scăzut al complementului seric sugerează glomerulonefrita membrano-proliferativă. Hematuria microscopică şi proteinuria dispar treptat dar pot persista — aşa cum s-a arătat — luni.

---

[1] Altfel, este contraindicată.

Prognosticul este favorabil atît în faza acută cît şi pe termen îndelungat. Mortalitatea în faza acută a scăzut la 0,5%, putîndu-se considera că aproape toţi copiii cu glomerulonefrită acută „epidemică“, care depăşesc faza acută, revin la normal (vindecare histologică în 92,5%[1]). Posibilitatea cronicizării este evaluată însă la 5%. În primele două luni de la debut pot surveni infrecvente exacerbări, precipitate de infecţii intercurente şi limitîndu-se obişnuit numai la hematurie. Aceste exacerbări sînt autolimitate. Recurenţa (al doilea atac) este rară şi, atunci cînd se produce, este determinată de un tip diferit de streptococ. Persistenţa unui nivel scăzut al complementului seric după luna a 2-a de la debut întunecă prognosticul (formă membrano-proliferativă). Definesc cronicizarea: scleroza glomerulară, rata filtrării scăzută, creatinina serică crescută, persistenţa hipertensiunii şi proteinuriei peste 2 ani.

Glomerulonefrita rapid progresivă

(„galopantă“, „telescopată“)

Este vorba de o glomerulonefrită care iniţial este aparent acută sau persistentă dar în care insuficienţa renală ireversibilă se instalează în cîteva săptămîni pînă la cîteva luni (formă telescopată de nefrită persistentă). Debutul este acut (ca într-o glomerulonefrită acută) sau insidios[2]. Este incert dacă progresiunea rapidă a insuficienţei renale recunoaşte un mecanism imun, nefrita idiopatică neproliferativă maligna sugerînd mai curînd o etiologie complexă, neimună. Examenul histologic relevă, sau nu, o leziune glomerulară proliferativă dar evidenţiază constant prezenţa de semilune epiteliale în spaţiul Bowman. Asemenea leziuni au fost descrise într-o varietate de stări (boala antimembrană bazală, glomerulonefrita poststreptococică acută oligurică severă, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, purpura anafilactoidă, LED), astfel că glomerulonefrita rapid progresivă este mai curînd un sindrom decît o entitate specifică. Bolnavii prezintă hematurie[3], proteinurie, oligurie, hipertensiune arterială, azotemie, creatininemie marcată şi, inconstant, febră şi *rash* eritematos[4]. Debutul poate fi precedat de o infecţie a tractului respirator dar perioada de latenţă este în general mai scurtă decît în boala poststreptococică. Uneori se asociază manifestări de sindrom nefrotic. La 25% din bolnavi beta-1-C globulina are nivele scăzute. Din punct de vedere histologic multe cazuri au fost etichetate ca *nefrite idiopatice neproliferative maligne*. Tratamentul cu cortizon a indus ameliorări.

Nefrita din purpura Henoch-Schönlein

(nefrita anafilactoidă)

În purpura anafilactoidă[5], boală cu etiologie necunoscută manifestată prin *rash* purpuric netrombocitopenic, predominînd pe extremităţile inferioare şi fese, colici abdominale şi tumefacţii articulare — rinichii sînt implicaţi în 20—50% din cazuri dar numai aproximativ 2—3% sînt forme severe[6]. Componenta renală este însă foarte variabilă ca gravitate: de la

---

[1] Leziunile reziduale includ: mărirea matriţei mesangiale, prezenţa de glomeruli „pe cale de dispariţie“ şi modificări tubulare interstiţiale.

[2] În a doua eventualitate insuficienţa renală progresivă este singurul semn. Şi în această formă pot fi notate „atacuri“ de hematurie cu aspect acut.

[3] În forma cu debut acut hematuria poate fi masivă.

[4] Se poate nota anemie.

[5] Mai frecventă la băieţi decît la fete; recurenţele nu sînt neobişnuite.

[6] Formele severe sînt cu atît mai frecvente cu cît copilul este mai mare (sînt neobişnuite sub vîrsta de 2 ani).

hematurie microscopică la sindrom nefritic acut, rapid progresiv sau sindrom nefrotic. Manifestările renale *debutează* obişnuit în primele 4 săptămîni de la debutul bolii primare dar pot apare şi mult mai tardiv (pînă la 2 ani)[1]. Nu au putut fi stabilite relaţii *etiologice* cu infecţia streptococică, infecţiile virale şi alergia alimentară. Nivelul complementului seric este constant normal. Leziunile histologice au fost clasificate în cinci grupe, de la hipercelularitate minimă (gradul 1 şi 2) pînă la modificări tubulo-interstiţiale (gradul 3—5), fiind corelate cu gravitatea clinică[2]. Biopsia renală este indicată în formele de sindrom nefritic cu hematurie masivă şi azotemie care persistă mai mult de 3 luni. Imunohistologic sînt relevate depozite mesangiale şi focale de IgG, IgA şi C'3. Depozitele de properdină sau IgM sînt minime sau lipsesc. Fibrina este adesea prezentă[3]. Leziunile histopatologice pot fi omniglomerulare sau focale, segmentare sau difuze; principalul sediu este mesangiul. La bolnavii cu boală renală clinică severă glomerulii sînt afectaţi în procent mare. Poate fi de asemenea prezentă inflamaţia interstiţială în relaţie cu arteriolele mici.

Clinic, în majoritatea cazurilor, tabloul clinic de nefrită este „umbrit“ de manifestările cutanate, articulare şi/sau gastrointestinale. Obişnuit sînt prezente numai hematuria microscopică şi proteinurie uşoară (sub 500 mg/zi). În puţine cazuri există hematurie macroscopică, oligurie, edeme şi hipertensiune arterială. Dacă proteinuria este marcată, este sugerat modelul nefrotic al bolii. La unii bolnavi glomerulonefrita proliferativă evoluează către insuficienţă renală în 1—6 luni.

Tabloul de laborator este nespecific; hematurie micro- sau macroscopică, proteinurie variabilă (în general mai puţin de 0,5—1 g/zi; aproximativ 2 g/zi în formele omniglomerulare, difuze, proliferative cu sau fără semilune epiteliale, cu sindrom clinic nefrotic). În formele cu insuficienţă renală: azot ureic sanguin şi creatinină serică crescute; tulburări electrolitice şi acido-bazice. Leucocitoza este moderată (12 000 — 18 000 leucocite pe mmc) cu neutrofilie relativă şi VSH accelerată. A fost raportată creşterea nivelului IgA. Nivelul beta-1-C globulinei serice este constant normal.

Diagnostic. Manifestările renale variază de la hematurie microscopică asimptomatică la glomerulonefrită acută, sindrom nefrotic sau glomerulonefrită rapid progresivă, gravitatea corelîndu-se cu intensitatea proteinuriei[4].

Diagnosticul diferenţial se face cu sindromul hemolitic uremic (purpură mai discretă şi diferit distribuită; anemie hemolitică microangiopatică), LED (este prezentă vasculita cutanată greu de diferenţiat de cea din purpura anafilactoidă, dar celelalte aspecte clinice şi de laborator elucidează diagnosticul).

Tratamentul nu este necesar în mod obişnuit, cele mai multe cazuri fiind minore şi autolimitate. La bolnavii cu leziuni histologice de gradul 3 sau 4 se recomandă o cură de prednison şi ciclofosfamidă. Unii autori recomandă la bolnavii cu glomerulonefrită omniglomerulară, difuză, proliferativă azathioprină 3—4 mg/kg corp/zi timp de 6—12 luni şi prednison 2 mg/kg corp/zi timp de 3—4 săptămîni, apoi alternant. A fost folosit şi dipiridamolul (Persantin) cu rezultate bune asupra hematuriei.

---

[1] Debutul după mai mult de 4 săptămîni întunecă considerabil prognosticul. De asemenea, apariţia la copii mai mari de 7 ani sau debutul cu oligurie şi hipertensiune.

[2] Hematurie microscopică precoce: leziuni de gradul 1—2; sindrom nefritic acut sau sindrom nefrotic: gradul 3—5.

[3] Patogenic, este posibil ca tulburări localizate de coagulare, iniţiate de mecanisme necunoscute, să ducă la depozitarea fibrinei în glomerul.

[4] Diagnosticul este dificil dacă nefrita survine după retrocedarea celorlalte manifestări ale purpurei anafilactoide. Se recomandă ca bolnavii cu purpură anafilactoidă să fie urmăriţi regulat mai multe luni.

Evoluţie şi prognostic. În cele mai multe cazuri boala este autolimitată, devenind inactivă în 6 luni de la debut, fără leziuni reziduale importante.[1] În puţine cazuri (formele cu nefrită severă) evoluţia se face către insuficienţă renală progresivă, dar tratamentul adecvat a ameliorat şi prognosticul acestor forme.

Nefropatii recurente

Nefropatia mezangială IgA-IgG (boala Berger) şi alte nefropatii recurente[2]

Principalul semn de prezentare este hematuria recurentă. Sînt afecţiuni benigne, dar hematuria recurentă şi proteinuria care se încadrează în aceste boli benigne pot anticipa şi alte forme de nefrită cronică. Un interes particular a suscitat în ultima vreme *boala Berger*.

Această boală debutează *clinic*, în mod obişnuit, cu hematurie masivă care însoţeşte o infecţie rinofaringiană (rareori streptococică). Simptomele urinare sînt simultane cu episodul febril, fără perioadă de latenţă. Hematuria masivă este concomitentă cu proteinuria moderată, dar în timp ce proteinuria dispare odată cu simptomele acute, o hematurie microscopică poate persista şi între episoadele acute. Manifestările şi evoluţia clinică este similară în hematuria recurentă familială[3], dar proteinuria lipseşte (cu excepţia scurtelor perioade de hematurie masivă din cursul unei boli febrile). Bolnavii cu nefropatie ereditară cu surditate (sindrom Alport) au adesea, alături de hematurie persistentă, grade variate de proteinurie[4].

Paraclinic există în boala Berger o creştere a IgA serice, componentele sistemului complement avînd nivele normale[5].

Histologic, leziunea glomerulară din boala Berger este diferită de cea din glomerulonefrita acută poststreptococică, nefrita din purpura anafilactoidă Henoch-Schönlein şi anumite cazuri de sindrom nefrotic idiopatic corticorezistent infantil. Principala trăsătură este leziunea proliferativă mesangială. Prin colorare argentică proliferarea matriţei mesangiale este mai redusă decît se demonstrează prin colorare cu PAS. Aspectul proeminent al mesangiului se datoreşte mai mult prezenţei unor depozite decît creşterii reale a matriţei. Prin studiere cu antiseruri marcate cu fluoresceină apare că depozitele de IgA, IgG, C’3 şi properdină sînt localizate aproape exclusiv în interiorul mesangiului. Numai ocazional sînt pozitive reacţiile cu antiseruri, fibrinogen şi IgE; nu se produc reacţii pozitive cu antiseruri la IgM, $C\,1_q$ sau fracţiunea secretorie a IgA. Depozitele sînt locate pe partea mesangială a părţii nefiltrante a membranei bazale.

Tratamentul alternant cu cortizon pe perioade variate de timp a determinat dispariţia hematuriei în unele cazuri de boală Berger. Există şi posibilitatea ameliorării spontane (frecvenţă descrescîndă a acceselor, legate de vîrstă). În general, *prognosticul* hematuriilor recurente nefamiliale este bun. Rareori se poate totuşi dezvolta insuficienţă renală.

Nefropatii persistente

Majoritatea nefritelor cronice debutează ca nefrite acute.

Glomerulonefrita membranoproliferativă (mesangiocapilară, hipocomplementică) este o boală renală primară, reprezentînd 10–15% din nefropatiile persistente la copil. Au fost descrise trei tipuri.

---

[1] Pot rămîne unele modificări minore ale sedimentului urinar, fără proteinurie semnificativă, o perioadă mai lungă.

[2] Nefropatia recurentă benignă familială sau nefamilială.

[3] În urina părinţilor pot fi găsite modificări discrete.

[4] Anomaliile de auz şi cele oculare completează tabloul; în familie există cazuri de moarte precoce prin boală renală.

[5] Semnificaţia acestora nu este cunoscută (ca şi patogenia bolii, dealtfel).

Etiologia este necunoscută; nu există dovezi că inițial este vorba de glomerulonefrită poststreptococică care se cronicizează dar persistența hipocomplementemiei mai mult de 8 săptămîni după un episod etichetat nefrită acută este un „avertisment“ asupra unei eventuale nefrite membranoproliferative.

Debutul clinic poate fi acut (ca în glomerulonefrita poststreptococică) sau insidios, cu hematurie și proteinurie în grade variate, care trenează mai mulți ani și, ocazional, hipertensiune. Hipocomplementemia este constantă (în formele inițial discrete, insidioase este singurul test de boală). *Evoluția* este variabilă. După aproximativ 10 ani de la debut 50% din bolnavi prezintă insuficiență renală. *Tratamentul* îndelungat cu prednison modifică în unele cazuri celularitatea mesangială și regresiunea interpoziției mesangiale.

Glomerulonefrita epimembranoasă este mai rară și pare mai benignă. Există hematurie (uneori masivă) și proteinurie, diferită ca intensitate. Ocazional se notează hipertensiune la debut, hepatomegalie sau hepatosplenomegalie. Complementul seric este normal.

Leziunea *histologică* se caracterizează prin mărirea glomerulilor, îngroșarea pereților capilari, celularitate mesangială ușor crescută sau normală. Depozitele de pe fața epitelială a membranei bazale, distribuite neregulat sînt formate din IgG și C'3 (se dispun de-a lungul anselor capilare). Au fost uneori notate reacții pozitive cu antiseruri marcate cu fluoresceină pentru IgA, IgM și IgE. *Tratamentul* se face cu prednison și agenți alchilanți.

Nefrita din LES. Nefrita este frecventă în LES, dar survine tardiv. Se traduce prin proteinurie și hematurie; sindromul nefrotic (posibil), hipertensiunea și insuficiența renală sînt rar notate[1].

Histologic, glomerulită segmentară cu sau fără leziuni vasculare necrozante. Complexele imune se depozitează abundent subendotelial, dînd un aspect caracteristic. Sînt pleiomorfe, conțin IgG și C'3. Reacționează variabil și cu anticorpi marcați la IgA, IgM, IgE și fibrină. În boala activă severă sînt prezenți anticorpii, marcați cu fluoresceină, la C 1_q și properdină.

Tratamentul cu prednison influențează componentele complementului, valoarea VSH și factorii antinucleari circulanți, dar nu aduce beneficii bolnavilor cu leziune glomerulară epimembranoasă difuză.

Nefrita din bacteriemia prelungită. Bacteriemia prelungită cu endocardită subacută și șunt atrioventricular infectat poate produce glomerulonefrită persistentă cu complexe imune. Există hipocomplementemie, crioglobulinemie[2] și un grad variabil de sindrom nefrotic persistent.

Histologic s-a găsit exsudat și proliferare mesangială (ca în glomerulonefrita poststreptococică acută)[3]. Au fost detectate cu antiseruri marcate depozite de IgG, IgM, C' 3, C 1_q și properdină dispuse subendotelial și mesangial.

Nefropatii cu celularitate mesangială, neclasificate

Sînt „entități“ histopatologice care nu corespund unor criterii clinico-histologice cunoscute, descoperite la copii cu proteinurie și/sau hematurie. Celularitatea mesangială este moderată; lipsește exsudatul; nu există alterări structurale. Depozitele imune lipsesc sau sînt reduse.

---

[1] Manifestările renale sînt totdeauna precedate de manifestările sistemice: erupția tipică „în fluture“, artralgii, anemie, *distress* cardiovascular, tulburări de comportament.

[2] În crioglobuline au fost găsite antigene bacteriene specifice și anticorpi.

[3] S-au găsit și leziuni similare nefritei membranoproliferative tip 1.

Sindromul nefrotic

Reprezintă un grup de afecţiuni heterogene etiopatogenic şi histopatologic dar care au comune următoarele trăsături: *edeme generalizate*, *proteinurie* peste 2 g/m²/zi sau peste 0,1 g/kg. corp/zi, putînd depăşi 10 g/zi[1], *hipo*-şi *disproteinemie*, cu nivelul serum albuminelor sub 2 g/100 ml, *hiperlipemie* cu *hipercolesterolemie*, peste 220 mg/100 ml.

După criterii etiologice şi —în special — histologice, sindromul nefrotic se clasifică în două forme: *sindromul nefrotic primar (idiopatic)* şi *sindromul nefrotic secundar* (vezi tabelul 86).

Incidenţa este de 1 : 50 000 copii sub vîrsta de 16 ani; la copil predomină sindromul nefrotic cu leziune minimă, reprezentînd 80—90% din cazuri faţă de 30% la adult. Ocazional (2—5%) boala apare în fratrii. Forma cu leziune minimă survine între 9 luni şi 6 ani cu maximum la 2—3 ani[2]. Apariţia sindromului nefrotic înainte de 9 luni sau după 6 ani face indicată efectuarea biopsiei renale (vezi tabelul 87).

TABELUL 86

Sindromul nefrotic cu leziune minimă şi alte tipuri de sindrom nefrotic idiopatic

Tipul	Vîrsta debutului	Sex ratio (b : f)	Hematurie	Hipertensiune	Creatinurie crescută	C'3	Răspuns iniţial la steroizi	Răspuns la ciclofosfamidă	Prognostic
Sindrom nefrotic cu leziune minimă	9 luni la 6 ani (maximum: 2 la 3 ani	2 : 1	Foarte rară (microscopică)	Foarte rară	Foarte rar	Normal	Aproape 100% bun	Bun	Foarte bun
Scleroză glomerulară focală	toate vîrstele (peste 6 luni)	3 : 2	Masivă: rară Microscopică: 2/3 din cazuri	1/10 din cazuri	1/10 din cazuri	Normal	25% bun	De la prost la acceptabil	Mortalitate 50%
Glomerulonefrită membranoproliferativă	6—16 ani (mai frecvent la adulţi)	1 : 1	Masivă: 1/5 cazuri. Microscopică: peste 2/3 din cazuri	1/4 din cazuri	1/3 din cazuri	Scăzut in peste 2/3 din cazuri	Nul	Prost	Mortalitate 50%
Nefropatie membranoasă	1—14 ani	3 : 1	Masivă: 1/5 cazuri Microscopică: peste 2/3 din cazuri	Foarte rară	Foarte rar	Normal	Nul	Prost	Relativ bun

---

[1] Proteinuria semnificativă este cea mai importantă particularitate. fiind definitorie pentru sindromul nefrotic.

[2] Forma ereditară (boala microchistică infantilă) debutează de la naştere la 3 luni; scleroza glomerulară focală idiopatică, după vîrsta de 6 luni; scleroza mesangială omniglomerulară difuză sub 6 luni; glomerulopatia epimembranoasă la toate vîrstele pentru forma idiopatică. sub 6 luni pentru sifilisul congenital, la copii şi adolescenţi pentru LES. la 4—8 ani pentru malarie; glomerulonefrita membranoproliferativă. la adolescenţi etc.

TABELUL 87

Indicaţiile biopsiei renale la copii

Boala	Indicaţiile
Glomerulonefrita acută postinfecţioasă	1. La *debutul* bolii, numai la bolnavii la care diagnosticul de glomerulonefrită acută poststreptococică este incert (indicaţie foarte rară); 2. *tardiv*, la bolnavii la care reducerea funcţiei renale persistă mai mult de 6 săptămîni, beta-1-C globulina rămîne scăzută mai mult de 8 săptămîni sau modificările urinare se menţin mai mult de 6 luni
Sindromul nefrotic	1. În momentul stabilirii diagnosticului clinic şi înainte de începerea tratamentului: a) bolnavii cu concentraţia scăzută a beta-1-C globulinei; b) bolnavii în vîrstă de peste 6 ani cu manifestări nefritice (hematurie, hipertensiune şi/sau funcţie renală redusă); c) bolnavii sub vîrsta de 9 luni. 2. La bolnavii la care nu dispare proteinuria după 4 săptămîni de corticoterapie adecvată (obişnuit, bolnavii care răspund la tratament nu mai prezintă proteinurie semnificativă după 2 săptămîni de la iniţierea acestuia).
Glomerulonefrita rapid progresivă şi sindromul hemolitic-uremic	Imediat ce condiţia clinică permite
Nefrita din purpura Henoch-Schönlein	În momentul stabilirii diagnosticului clinic
Nefrita din Lupusul eritematos sistemic	1. În momentul stabilirii diagnosticului clinic; 2. La bolnavii cu titrul anti-ADN crescut, în lipsa modificărilor sedimentului urinar
Nefrita familială, glomerulonefrita lent progresivă, hematuria recurentă benignă	În momentul stabilirii diagnosticului clinic
Hematuria asimptomatică şi/sau proteinurie, fără dovada afectării funcţiei renale	Dacă modificările urinare persistă mai mult de 6 luni
Bolnavii cu transplant	1. În momentul transplantării şi cînd diagnosticul de rejecţie este incert. 2. Cînd se constată rapida deteriorare a funcţiei organului transplantat

Etiologia şi *patogenia* nu sînt cunoscute. Infecţii virale ale tractului respirator superior pot preceda cu 4—8 zile episodul nefrotic iniţial sau recidiva, dar infecţiile au mai curînd rol precipitant şi nu cauzal, specific. În rinichii bolnavilor cu anumite tipuri ale sindromului nefrotic idiopatic (cu excepţia sindromului nefrotic cu leziune minimă) au fost găsite *imunoglobuline*, atestînd diferite modele de injurie imună. În sindromul nefrotic cu leziune minimă limfotoxinele şi anomaliile funcţionale ale *celulelor T* şi testele de inhibiţie a migrării sugerează de asemenea o posibilă bază imună a bolii[1]. Pe baza unor studii asupra aminonucleozidelor în nefroză a fost postulat că leziunile histopatologice din sindromul nefrotic idiopatic ar putea fi secundare unei *anomalii metabolice* a biosintezei glicoproteinelor hepatice. *Ereditatea* joacă rol în forma congenitală (boala microchistică infantilă) care se transmite autozomal-recesiv.

---

[1] Rapoarte recente se referă la prezenţa unei clone la limfocite timice care ar putea fi răspunzătoare de producerea unui factor de permeabilizare şi de producerea proteinuriei.

Sindromul nefrotic cu leziune minimă[1]

Se caracterizează prin: *vîrsta* apariţiei (9 luni—6 ani); tabloul histologic *glomerular* caracteristic (absenţa unor leziuni glomerulare semnificative la microscopul optic, absenţa depozitelor de imunoglobuline şi complement, fuziuni ale proceselor pediculate epiteliale fără alte leziuni glomerulare la microscopia electronică); unele particularităţi *clinice* (boală nefamilială, elemente de sindrom nefrotic „pur“ [2]); răspuns *terapeutic* bun (corticosensibilitate).

Patologie. Dacă biopsia se efectuează puţin timp de la debut, modificările histopatologice renale (glomerulare) sînt minime [3]. La microscopul optic glomerulii apar normali, cu excepţia unor arii izolate în care matriţa mesangială este predominantă [4]. În tubi există cilindri proteici (fig. 106) şi picături cu aspect hialin. La microscopul electronic se observă fuziuni ale proceselor pediculate ale celulelor epiteliale, de-a lungul membranei bazale. Imunologic nu sînt detectate depozite de imunoglobuline şi complement (ocazional, există depozite în mesangiu, posibil drept consecinţă a captării mesangiale a proteinelor) [5].

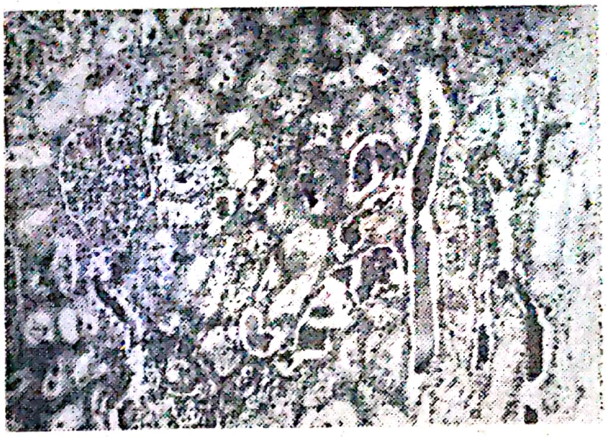


Fig. 106. Sindrom nefrotic; aspect histopatologic la microscopul optic (Sp. Popescu-Micloşanu).

Fiziopatologie. Proteinuria este consecinţa creşterii permeabilităţii filtrului glomerular pentru molecule mici de proteină. Rolul altor factori în producerea proteinuriei (reabsorbţie tubulară insuficientă a proteinelor sau excreţia unor proteine plasmatice anormale) este discutabil. Proteinuria este selectivă, depinzînd de dimensiunea porilor membranei bazale. Porozitatea fiind mică trec cu uşurinţă albumina şi transferina care au moleculă mică şi trec greu sau nu trec deloc IgG, şi în special IgM, alfa şi betaglobulinele. Determinarea selectivităţii într-un sindrom nefrotic are importanţă terapeutică şi prognostică, deşi concepţia despre dimensiunea porilor (pori mici = boală histologică uşoară şi răspuns bun la steroizi; pori mari = leziune severă) este apreciată ca o „suprasimplificare“. Determinarea dimensiunii porilor poate fi estimată indirect prin compararea *clearence*-ului proteinelor cu greutate moleculară diferită la copiii cu proteinurie. Dacă *clearence*-ul IgG este foarte mic în comparaţie cu al albuminei şi transferinei porii sînt mici sau moderat dilataţi, proteinuria este selectivă, boala histologică uşoară şi răspunsul la steroizi bun. Dacă *clearence-ul* IgG este mare, în comparaţie cu al albuminei, porii sînt mari, proteinuria este neselectivă şi leziunea glomerulară severă. Indicele de selectivitate a proteinelor poate fi calculat după formula:

---

[1] Nefroza lipoidă, sindromul nefrotic idiopatic „pur“, sindromul nefrotic idiopatic al copilăriei mici.

[2] Proteinurie foarte selectivă (peste 90% albumine), complement seric normal, IgM serice şi placentă normale la naştere.

[3] Biopsia renală este indicată numai în anumite circumstanţe (tabelul 87).

[4] Aspectul este mai pronunţat pe măsură ce proteinuria persistă.

[5] Dacă boala nu este controlată satisfăcător şi proteinuria încetează se poate dezvolta scleroză progresivă a glomerulilor.

$$ISP = \frac{\text{IgG urinar/IgG plasmatic}}{\text{albumină urinară/albumină plasmatică}} \times 100$$

Cauza defectului de filtrare este necunoscută pentru că membrana bazală nu prezintă leziuni detectabile, semnificative morfologic. Este posibil ca permeabilitatea crescută să fie consecinţa unor „leziuni moleculare" ale membranei bazale (tulburarea metabolică, biochimică şi fiziochimică a membranei bazale).

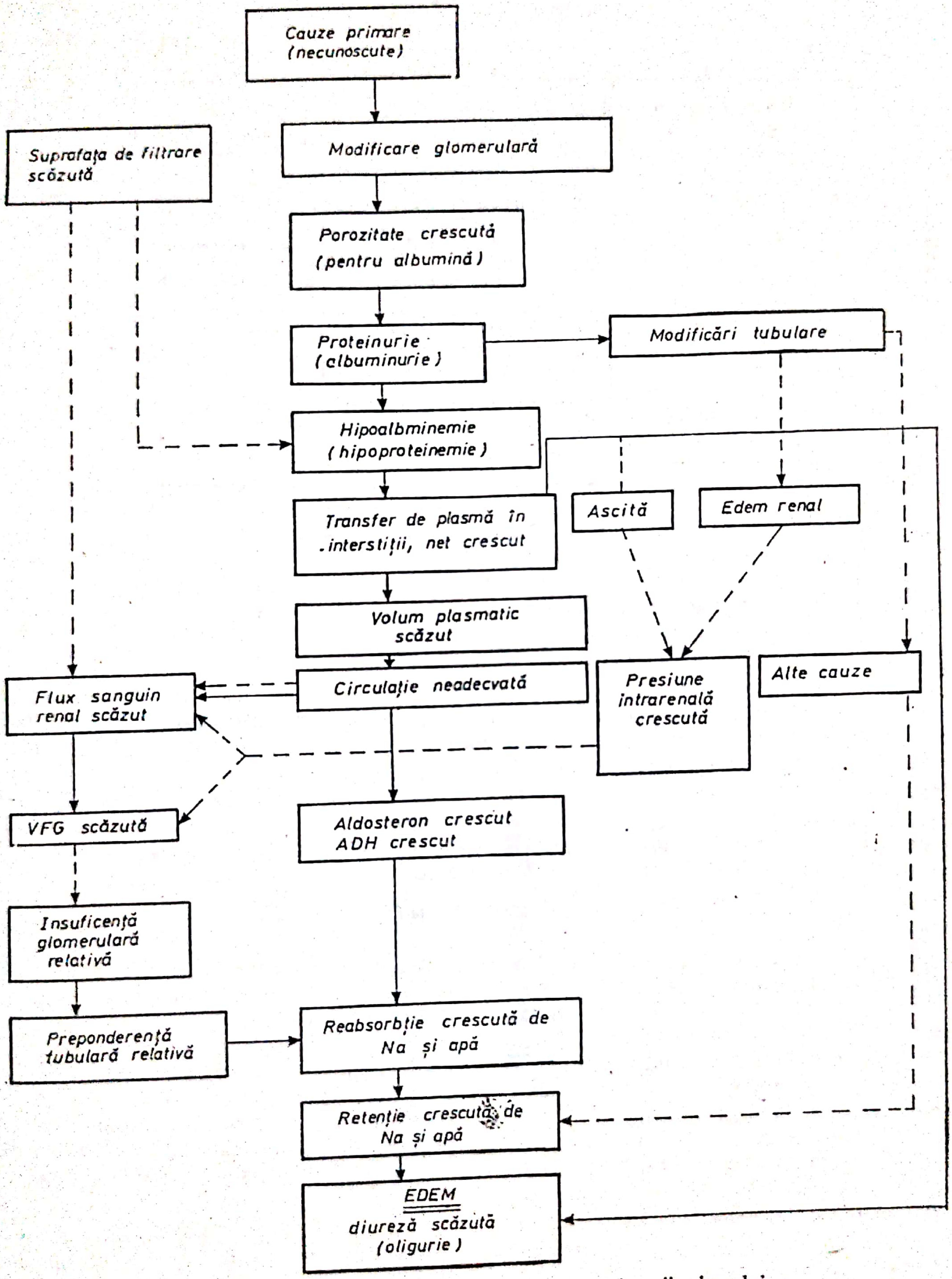
Hipoalbuminemia (uneori sub 1 g/100 ml; normal peste 4 g/100 ml) este consecinţa proteinuriei selective cu pierdere aproape exclusivă (peste 90%) de albumină. Hipoalbuminemia antrenează însă scăderea vitezei filtrării glomerulare ceea ce antrenează o reducere (autolimitare) a albuminuriei, realizîndu-se temporar un echilibru între pierderea şi rapiditatea sintezei de albumină în ficat. Astfel se explică de ce în sindromul nefrotic albuminuria este variabilă. Întrucît, viteza *turnover*-ului metabolic al albuminei, transferinei şi IgG este mai mare decît s-ar putea explica numai prin pierdere urinară, în producerea hipoalbuminemiei mai intervin probabil şi alţi factori, ca pierderea intestinală şi catabolismul excesiv care accelerează *turnover*-ul metabolic. În sindromul nefrotic sinteza proteinelor este crescută dar insuficient de rapidă pentru a compensa pierderea. *Hipotransferinemia* este cauză de anemie hipocromă şi factor favorizant al infecţiilor, la producerea cărora concură şi o oarecare scădere a IgG.

Hiperlipidemia (colesterol, trigliceride, fosfolipide) este în relaţie inversă cu hipoalbuminemia, sugerînd posibilitatea de a fi efectul acesteia din urmă. În plus, înlăturarea experimentală a albuminei plasmatice prin plasmafereză induce hiperlipidemie, iar perfuzia cu albumină sau Dextran la nefrotici reduce lipemia. Concentraţia scăzută a albuminelor plasmatice defavorizează transportul acizilor graşi liberi care trebuie să fie legaţi de albumină, favorizînd transportul grăsimilor cu densitate joasă. În acest mod, hiperlipidemia ar putea fi interpretată ca o dificultate de convertire a moleculelor mari de lipide în molecule mici şi nu ca o producţie excesivă de lipide.

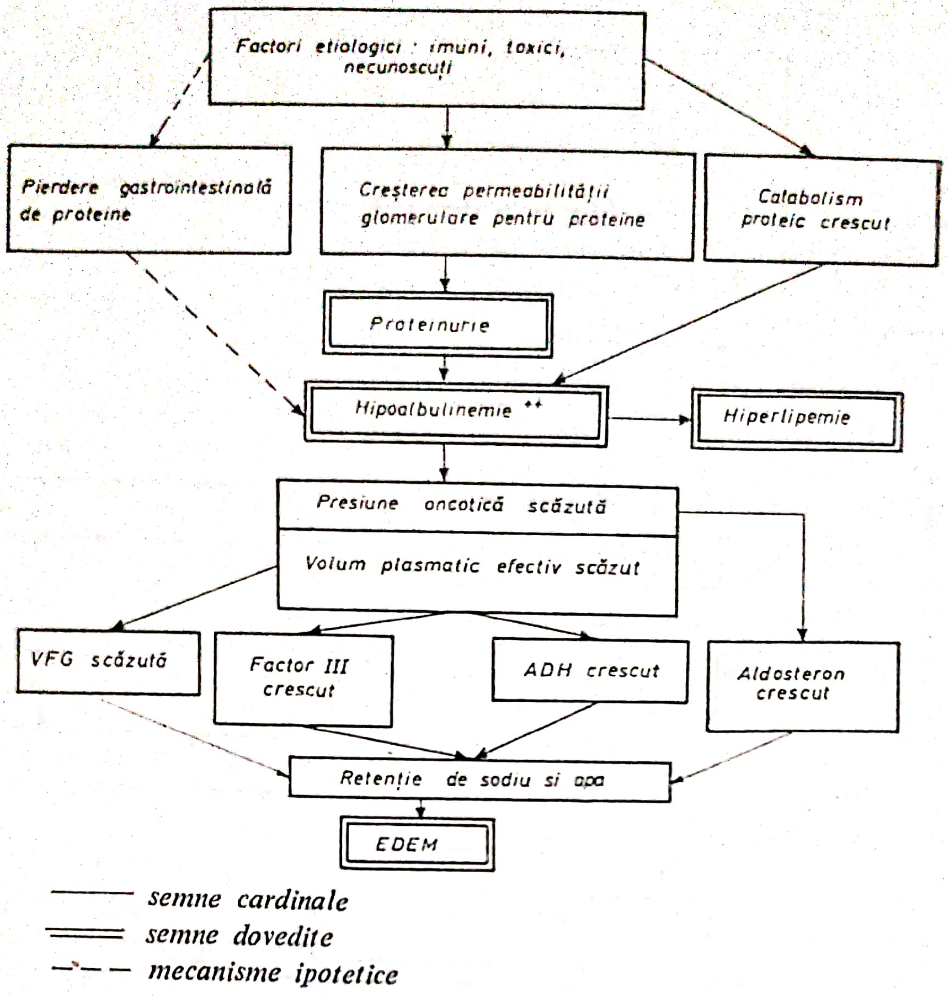
Edemul este consecinţa perturbării mişcărilor apei, la nivelul unităţii capilare, mişcări dirijate de decalajul dintre presiunea hidrostatică fiziologică şi presiunea oncotică a plasmei, considerabil scăzută (aproximativ la 20% din normal), ca urmare a *hipoalbuminemiei*. Aceasta antrenează creşterea progresivă a volumului interstiţial în dauna lichidului plasmatic. Pare surprinzător faptul că în ciuda scăderii critice a volumului plasmatic, nu se produce şoc hipovolemic. Acest fenomen se explică prin declanşarea următorului mecanism compensator de autolimitare: volum plasmatic scăzut → activarea factorului III, secreţia de aldosteron şi probabil de ADH → retenţie şi mai excesivă de apă şi sodiu → accentuarea edemului interstiţial, creşterea presiunii tisulare → transferul de apă în sens invers, din interstiţiu în plasmă → diminuarea edemului. Aşa se explică că este menţinut un volum plasmatic „subofensiv" deşi presiunea oncotică este foarte scăzută. Explicaţia producerii edemului exclusiv prin hipoalbuminemie a născut întrebarea de ce în hipo- sau analbuminemie congenitală edemul lipseşte; probabil că în nefroză mai intervin ca alţi factori de răspuns homeostatic scăderea presiunii hidrostatice capilare şi scăderea vitezei de filtrare glomerulară.

Mecanismele fiziopatologice au fost variat schematizate. Prezentăm trei modele (vezi schemele 88, 89 şi 90).

Clinic (fig. 107), debutul bolii este mai frecvent brutal şi mai rar progresiv, fiind marcat de *edeme*. Concomitent pot fi notate: febră moderată, cefalee, dureri abdominale, vărsături şi diaree. O albuminurie descoperită întîmplător poate precede cu cîteva săptămîni apariţia edemelor. Poate exista o anamneză de edeme trecătoare în lunile precedente sau o infecţie respiratorie care a precipitat apariţia primului puseu sau a recăderii.


Cauze primare (necunoscute)
Suprafața de filtrare scăzută
Modificare glomerulară
Porozitate crescută (pentru albumină)
Proteinurie (albuminurie)
Modificări tubulare
Hipoalbminemie (hipoproteinemie)
Ascită
Edem renal
Transfer de plasmă în interstiții, net crescut
Volum plasmatic scăzut
Flux sanguin renal scăzut
Circulație neadecvată
Presiune intrarenală crescută
Alte cauze
VFG scăzută
Aldosteron crescut ADH crescut
Insuficiență glomerulară relativă
Preponderență tubulară relativă
Reabsorbție crescută de Na și apă
Retenție crescută de Na și apă
EDEM
diureză scăzută (oligurie)

Schema 88 — Mecanismul producerii edemului

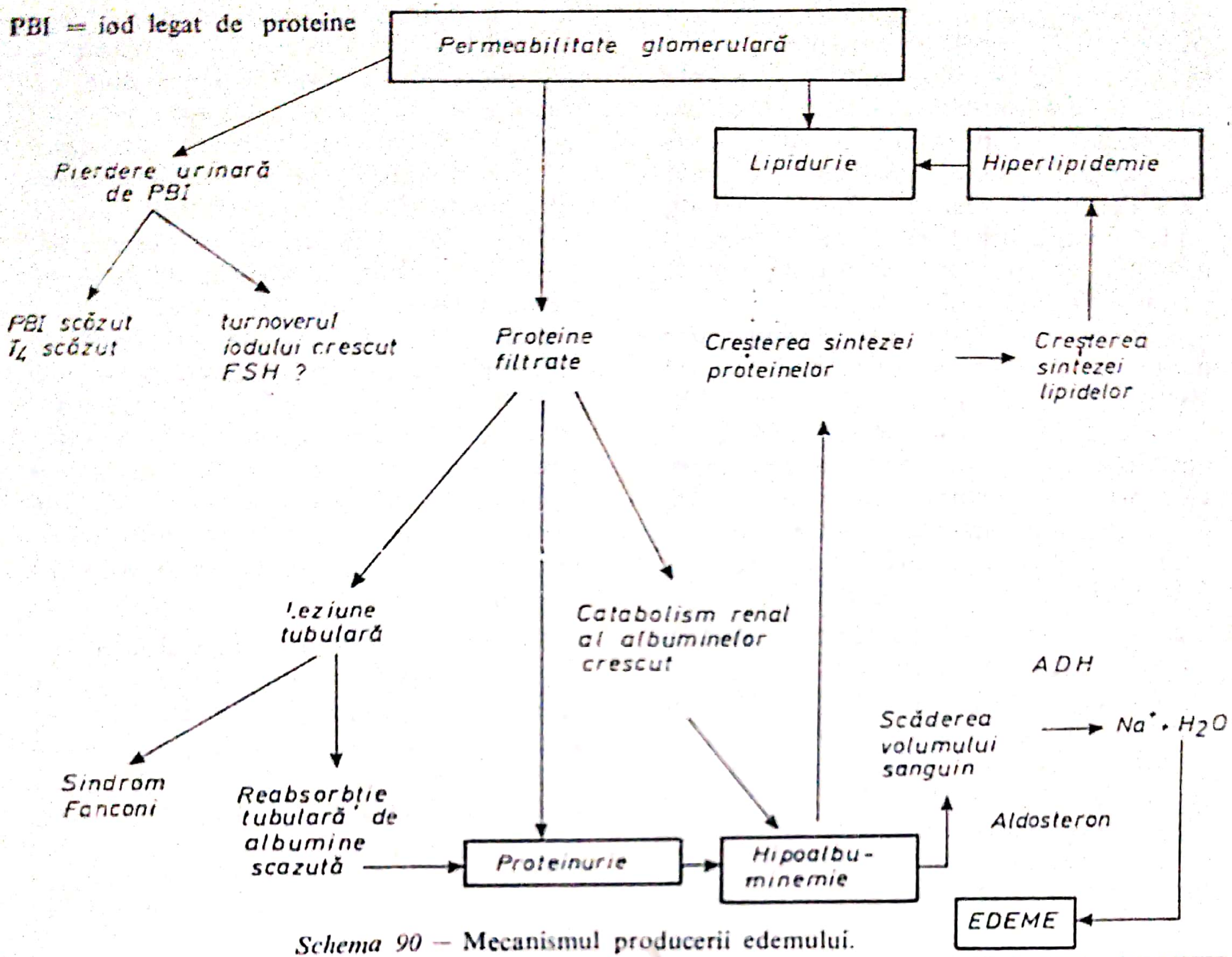

Factori etiologici : imuni, toxici, necunoscuţi
Pierdere gastrointestinală de proteine
Creşterea permeabilităţii glomerulare pentru proteine
Catabolism proteic crescut
Proteinurie
Hipoalbulinemie **
Hiperlipemie
Presiune oncotică scăzută
Volum plasmatic efectiv scăzut
VFG scăzută
Factor III crescut
ADH crescut
Aldosteron crescut
Retenţie de sodiu si apa
EDEM
semne cardinale
semne dovedite
mecanisme ipotetice

* *Peste 0,1 g/kg. corp/zi;* selectivă *(se pierd proteine cu moleculă mică: albumină, transferină; cele cu greutate moleculară mare IgM — nu trec prin porii filtrului glomerular). Selectivitatea traduce dimensiunea porilor şi poate fi estimată prin compararea clearence-ului (UV/P) diferitelor proteine: clearence IgG foarte mic în comparaţie cu al albuminei sau transferinei — pori moderat măriţi (preoteinurie selectivă); clearence IgG foarte mare în comparaţie cu al albuminei — porozitate mare (proteinurie* neselectivă; *leziune glomerulară gravă)*

** *Pînă la mai puţin de 1 g/100 ml (Normal : peste 4 g/100 ml).*

Schema 89 — Mecanismul producerii edemului

Perioada de stare este, de asemenea, dominată de edeme albe şi moi, lăsînd urma degetului sau a lenjeriei, fără caracter decliv (mai accentuate la faţă) uneori monstruoase, deformînd membrele, invadînd peretele abdominal şi scrotul, umflînd faţa şi pleoapele, stînjenind vederea. În unele cazuri sînt moderate limitîndu-se la faţă sau periorbital şi la membre. Edemele nu sînt influenţate de regimul declorurat sau decubit ci numai de corticoterapie sau imunosupresoare şi oarecum de regimul moderat hiperproteic. Obişnuit, nu produc edem pulmonar sau accidente cerebrale chiar dacă sînt importante. Apariţia şi dezvoltarea edemelor se soldează cu creşterea ponderală (10—15%) iar dispariţia lor poate fi evaluată şi printr-o scădere în greutate de 2—5 kg. Localizarea edemelor este dependentă şi de momentul observării: faţa, pleoapele şi regiunea sacrată — după somnul de noapte; picioarele, gambele şi abdomenul în cursul zilei. Ascita este frecventă; hidrotoraxul este rar. Dintre celelalte semne clinice sînt de notat: dispneea prin ascită şi/sau hidrotorax, diareea, hernia ombilicală şi prolapsul rectal (com-


PBI = iod legat de proteine
Permeabilitate glomerulară
Lipidurie
Hiperlipidemie
Pierdere urinară de PBI
PBI scăzut
T_4 scăzut
turnoverul iodului crescut
FSH ?
Proteine filtrate
Creșterea sintezei proteinelor
Creșterea sintezei lipidelor
Leziune tubulară
Catabolism renal al albuminelor crescut
ADH
Scăderea volumului sanguin
$Na^+ \cdot H_2O$
Sindrom Fanconi
Reabsorbție tubulară de albumine scăzută
Aldosteron
Proteinurie
Hipoalbuminemie
EDEME

Schema 90 — Mecanismul producerii edemului.

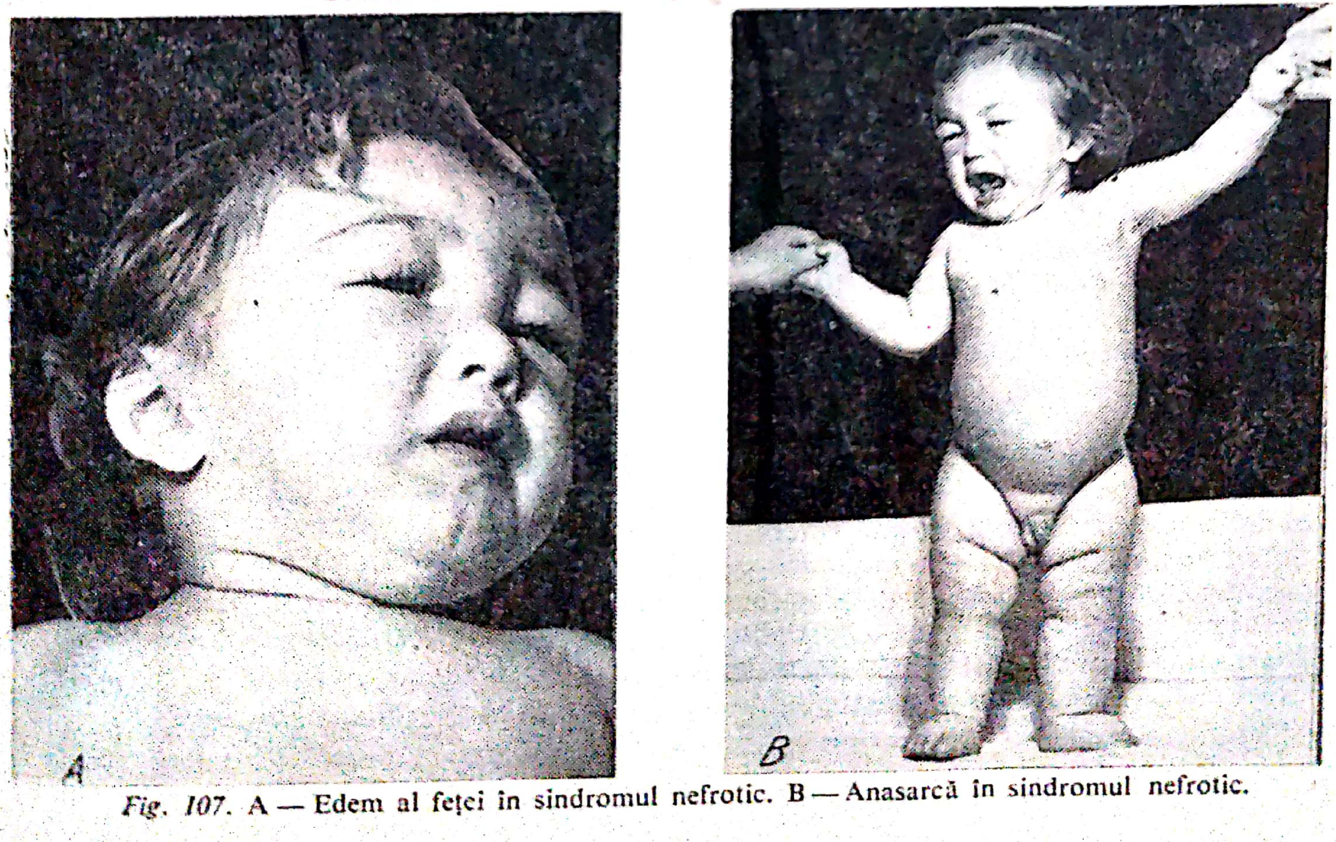


Fig. 107. A — Edem al feței în sindromul nefrotic. B — Anasarcă în sindromul nefrotic.

plicație mecanică), infecțiile (complicații frecvente) și semnele malnutriției proteice (în cazuri cu evoluție lungă): stagnarea creșterii; modificările fanerelor; păr rar, sfărîmicios, depigmentat (ca în Kwashiorkor), unghii friabile, modificări ale smalțului dentar; topirea maselor musculare, evidentă după dispariția edemelor; hepatomegalia. A fost notată și o diminuare a elasticității cartilajului urechii.

Starea generală este de obicei bună, dar în cursul puseelor copiii sînt palizi, ostili, abătuți. Tensiunea arterială este obișnuit normală sau ușor scăzută. 10% din copii pot avea o hipertensiune trecătoare ca urmare a hiperreninemiei și producerii în exces a angiotensinei. Fundul de ochi poate fi normal sau vasele retiniene apar palide din cauza hiperlipidemiei.

Examenul urinei[1] decelează: oligurie pînă la anurie, în puseu, și creșterea constantă a densității (1 030—1 040); proteinurie foarte selectivă (albuminurie), de obicei, abundentă (peste 2 g/m^2/zi sau peste 0,1 g/kg corp/zi, atingînd 10—20 g/zi), neregulată (cu oscilații de la cîteva cg la mai multe grame/zi, insensibilă la ortostatism) și variabilă; lipidurie (semn clasic, dar inconstant și nespecific), incluzînd și prezența corpilor birefrigenți (cristale de colesterină), eronat considerată ca patognomonică sau corpusculi ovali de grăsime (celule tubulare conținînd lipide). Sedimentul este sărac în date de referință: cilindri hialini frecvent semnalați; rare leucocite; uneori rare hematii cu absența hematuriei nete (hematuria microscopică a fost relatată în 10% din cazuri , fiind verificată prin testul Addis). *Examenele sanguine. Hipoproteinemia* este considerabilă: 5—2 g/100 ml cu *scăderea albuminelor* sub 2 g/100 ml (uneori sub 1 g/100 ml). Globulinele totale sînt normale sau au variații nesemnificative. Raportul albumine: globuline este inversat. *Electroforetic* se constată: albumine și gammaglobuline scăzute; alfa-2-globuline (peste 15%), în special, și beta-globuline crescute; alfa-1-globulinele normale. Creșterea alfa-2-globulinei, macroglobulinei și a beta-lipoproteinei este atît o creștere reală cît mai ales un efect al „contracției" volumului sanguin, valorile reale ale fracțiunilor amintite fiind aproape normale. Lipidemia este global crescută (1—2 g/100 ml), în special pe seama colesterolului (600—1 500 mg/100 ml), dar și a fosfolipidelor și grăsimilor neutre; hiper-beta-lipoproteinemia este netă. Complementul seric (beta-1-C globulina) este normal (scăzută pînă la dispariție în formele imune). *Sodiul* poate fi scăzut la 130—150 mEq/l. Se poate însă nota, în unele cazuri, hipocalcemia (prin hipoalbuminemie), hipopotasemie (prin diaree abundentă), discretă acidoză. *VSH* este constant crescută. *ASLO* normal, streptococul hemolitic absent în exsudatul faringian.

Funcțiile renale sînt în general normale. *Azotemia* poate înregistra cifre de pînă la 0,50 $^0/_{00}$, explicate de oligurie cu reducerea clearence-ului ureei, reducerea volumului plasmatic, denutriție sau regim hiperproteic excesiv (după apariția diurezei scade la normal). *Clearence*-urile inulinei și creatininei endogene sînt normale sau cu modificări nesemnificative. Electrolitemia și echilibrul acido-bazic nu sînt semnificativ perturbate. Dacă copilul este bine hidratat și hipovolemia nu prea accentuată, rata filtrării glomerulare este aproape normală.

Diagnosticul pozitiv are ca elemente esențiale: vîrsta apariției, debut brusc cu edeme generalizate, proteinurie, hipoalbuminemie, hipercolesterolemie, creșterea VSH, absența hematuriei, azotemie și tensiune arterială normale sau, foarte rar, nesemnificativ crescute, electroforeza serum-proteică caracteristică (scăderea albuminei, alfa-2 și beta-globuline crescute, gammaglobuline normale sau scăzute), hipocalcemie, hipotransferinemie, beta-1 C globulină serică normală, răspuns bun la corticoterapie și leziuni histologice minime la biopsia renală (fuziunea proceselor pediculate ale celulelor epiteliale pe versantul epitelial al membranei bazale).

---

[1] Macroscopic, urina poate fi *opalescentă*.

Diagnosticul diferențial se face cu glomerulonefrita acută poststreptococică, glomerulonefrita subacută și cronică, tromboza vaselor renale (la sugari deshidratați, după diaree severă), cauze extrarenale de edeme (carențiale, alergice, cardiace, hepatice, mixedematoase). Cele mai importante probleme de diagnostic diferențial pun însă celelalte forme de sindrom nefrotic (vezi tabelul 84 și tabelul 86). *Boala microchistică infantilă* (sindromul nefrotic ereditar, autozomal-recesiv) debutează înainte de vîrsta de 3 luni la prematuri sau nou-născuți cu placentă mare și IgM crescute sau din mame cu toxemie gravidică [1]. Este corticorezistentă și evoluează letal. Histopatologic glomerulii pot fi optic normali; tubii proximali apar dilatați microchistic (fig. 108, A și B). Pe măsură ce boala evoluează, apar depozite de IgG. *Glomerulonefrita epimembranoasă idiopatică* [2] are tablou clinic de sindrom nefrotic idiopatic dar debutează la orice vîrstă, mai obișnuit după 10 ani. Proteinuria este nesemnificativă iar biopsia renală arată membrana bazală îngroșată și depozite epimembranoase de IgG cu sau fără IgM, beta-1-C globulină și fibrină. Răspunsul la corticosteroizi este nesatisfăcător. *Glomerulonefrita membranoproliferativă hipocomplementică* se caracterizează prin deprimarea severă și persistentă a beta-1-C globulinei serice hematurie, proteinurie, azotemie, hipertensiune (adeseori) și anemie. Debutează mai frecvent după vîrsta de 10 ani și prezintă histopatologic proliferare mesangială și lobulație glomerulară. *Glomerulonefrita proliferativă* cu formații epiteliale „în semilună“ poate fi idiopatică sau consecința glomerulonefritei poststreptococice avînd prezente hematuria, hipertensiunea, azotemia și sindromul nefrotic. Poate de asemenea surveni în *purpura reumatoidă* sau LED și atunci se asociază cu manifestările acestor boli [3]. *Scleroza glomerulară focală* poate fi foarte asemănătoare la debut cu sindromul nefrotic cu leziune minimă, dar răspunsul la terapie este mai puțin satisfăcător și prognosticul mai rău (microhematurie, insuficiență renală progresivă). Bioptic se evidențiază o formă cu hialinoză segmentară și focală și/sau scleroză [4] și o formă cu fibroză focală sau globală[5]. *Scleroza mesangială omniglomerulară difuză* poate fi boală familială sau debutează pînă la vîrsta de 6 luni evoluînd progresiv spre uremie. Bioptic se caracterizează prin scleroză mesangială difuză și fibroză interstițială.

Complicații. Cele mai frecvente complicații sînt *infecțiile* (urinare, cutanate, pulmonare etc.) cu germeni obișnuiți sau

---

[1] S-a descris alături de forma ereditară și o formă sporadică.

[2] *Sinonime:* nefropatia membranoasă, glomerulonefrita extramembranoasă sau perimembranoasă. În afară de forma idiopatică, această nefropatie poate surveni în *sifilisul congenital* cu debut sub vîrsta de 6 luni și tabloul clinic de sifilis congenital, în *LED* cu debut la copii și adolescenți și în *malaria cuartă* cu debut la 4—8 ani.

[3] Histopatologic se vorbește în prezent de *glomerulonefrita proliferativă difuză* cu două forme: 1. *membranoproliferativă* (glomerulonefrita mesangiocapilară, hipocomplementemia persistentă) și 2. *proliferativă mesangială* (glomerulonefrita endocapilară pură; glomerulonefrita endocapilară și extracapilară proliferativă). Forma membranoproliferativă se subdivide în două tipuri: a) cu *depozite subendoteliale* (pereții capilari sînt îngroșați prin interpunerea matriței mesangiale între endoteliu și membrana bazală normală realizînd un dublu contur; în cele mai multe cazuri există depozite granulare subendoteliale de imunoglobuline și complement) și b) cu *depozite dense intramembranoase* sau *boala depozitelor dense* (peretele capilar este îngroșat de un material foarte dens dispus pe partea internă a membranei bazale; depozitele sînt granulare în mesangiu și lineare în membrana bazală). În forma proliferativă mesangială se observă proliferarea celulelor mesangiale și o proliferare moderată a fibrilelor; pot fi prezente semilune.

[4] Leziunile apar inițial în glomerulii juxtamedulari și depozitele conțin IgG, complement (C'_3. C'_4) și fibrinogen.

[5] Cel puțin 15% din glomeruli sînt sceroși; există afectare tubulo-interstițială.

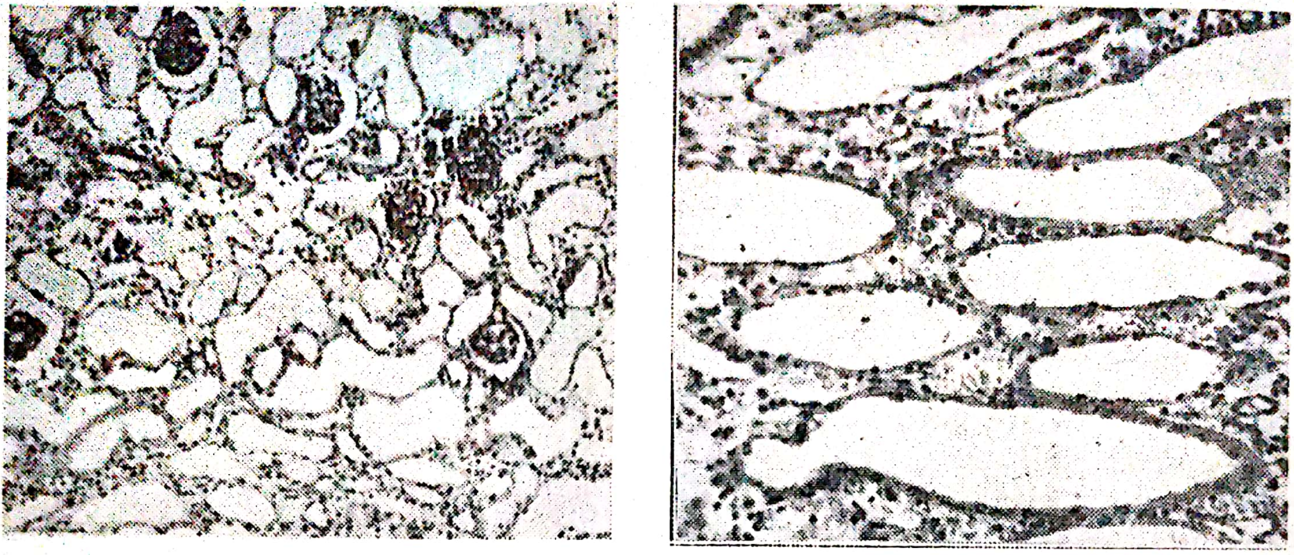


Fig. 108. Sindromul nefrotic congenital. Aspectul microscopic al rinichiului; „rinichi în burete“. A. — Corticală renală: dilatarea tubilor, cu atrofia epiteliului; B. — Medulară renală: acelaşi aspect (Sp. Popescu-Micloşanu).

cu germeni gram negativi, rezistenţi la antibiotice, sau virusuri (varicelă, rubeolă). Apariţia infecţiilor este favorizată de pierderea de gammaglobuline şi complement, funcţia anormală a macrofagelor, edem cu circulaţie defectuoasă [1]. Profilactic, se administrează gammaglobulină standard sau imună. În caz de contact cu varicela se administrează i.m. globulină imună zoster sau se administrează i.v. 10 ml/kg corp plasmă provenită de la donatori sănătoşi care au suferit de zona-zoster în urmă cu 3—6 săptămîni. Dacă apare varicela se administrează Arabinozid-Citozină sau Arabinozil-Adenină în doze de 3 mg/kg corp/zi i.v. într-o doză sau două pentru 5 zile. Se foloseşte de asemenea gammaglobulina pentru prevenţia rubeolei (la cîteva zile se repetă administrarea căci pierderea urinară este mare). *Hipercoagulabilitatea* proprie bolii este accentuată de steroizi. Poate antrena embolie pulmonară şi tromboze care periclitează viaţa. *Hipovolemia* este cauză posibilă de hipotensiune arterială, colaps circulator (rar) şi insuficienţă renală acută. Se combate prin perfuzii i.v. cu albumină umană de — sau hipo — sodată, 1 g/kg corp/zi. Terapia *diuretică* poate antrena depleţie de Na şi/sau K, alcaloză metabolică, colaps circulator, hiperuricemie. Dintre complicaţiile terapiei *steroide* [2] sînt de reamintit manifestările uşoare (acnee, vergeturi, leucocitoză, glicozurie, hepatomegalie, hipertensiune), manifestările care periclitează viaţa (pancreatită acută, ulcer gastro-intestinal, encefalopatie hipertensivă, supresie adrenocorticală, psihoză) şi manifestările tardive (aspect cushingoid, retardarea creşterii, osteoporoză, cataractă subcapsulară posterioară).

Tratamentul cuprinde regimul igieno-dietetic, prevenirea şi tratamentul infecţiilor, terapia corticosteroidă, terapia citotoxică imunosupresivă, diureticele şi alte tratamente. *Regimul igieno-dietetic.* Repausul la pat este necesar numai în cursul puseelor evolutive, cu edeme importante sau infecţiilor intercurente. De asemenea, copiii vor fi reţinuţi la pat după pierderea ponderală masivă consecutivă diurezei. Ulterior este permisă activitatea în cameră, utilă şi pentru împiedicarea osteoporozei. Activitatea preşcolară sau şcolară în colectivitate va fi reluată atunci cînd proteinuria se menţine în jurul cifrei de 0,10 g/litru, VSH s-a normalizat şi celelalte simptome clinice şi biochimice au retrocedat, făcîndu-se control săptămînal.

---

[1] Terapia steroidă şi imunosupresivă favorizează, de asemenea, producerea infecţiilor.
[2] Complicaţiile tratamentului cu ciclofosfamidă vor fi amintite la „tratament“

Dieta va fi moderat hiperproteică (2–3 g/kg. corp/zi, dacă nu există azotemie), hiposodată (1–2 g/zi, adică fără adaos de sare la alimente), bogată în glucide (zahăr, griş, orez, macaroane, pîine şi mămăligă fără sare), cu lipide (ulei vegetal, smîntînă, unt, frişcă, lapte) în cantitate moderată şi progresiv introduse (5 pînă la 10–20 g/zi), bogată în fructe şi legume, cu conţinut bogat în vitamine. Restricţia de K nu este necesară întrucît acesta este cationul cel mai prompt excretat în nefroză. Igiena corporală şi ambiantă vor fi riguros respectate. O pudră antiseptică sau amidonul de porumb sînt utile pentru menţinerea uscată a pielii. Se va evita expunerea la infecţii respiratorii prin semi-izolare, mai ales în cursul terapiei steroide. Folosirea profilactică a antibioticelor nu este indicată. *Terapia corticosteroidă* a adus cele mai mari beneficii [1]. Reduce „dramatic" edemele şi amendează relativ repede (după 2 săptămîni) proteinuria. A „desmembrat" copiii cu sindrom nefrotic etichetat clinic „cu leziune minimă" în 3 categorii: *steroid-sensibili* care se vindecă după o singură cură (50%); steroid-sensibili la prima cură, dar care tind să aibă recăderi după întreruperea tratamentului, fiind etichetaţi *steroid-dependenţi* (30%); *steroid-rezistenţi*, cu recăderi frecvente, hematurie, hipertensiune, proteinurie persistentă şi leziuni structurale glomerulare. Biopsia renală nu se practică de rutină înainte de începerea tratamentului, ci numai la bolnavii cu evoluţie atipică (hematurie, hipertensiune etc.), care nu răspund după 4 săptămîni de cură steroidă sau care au recăderi frecvente. Schemele sînt numeroase. Ne-am oprit la două. *Schema* I. Se foloseşte prednison 60 mg/m^2/zi, divizat în 4 prize, timp de 4 săptămîni, după care se continuă cu 60 mg/m^2 la două zile, într-o singură priză dimineaţa. După 8 săptămîni tratamentul se întrerupe brusc. Dacă survine recăderea, se face o nouă cură zilnică, de 2 săptămîni cu aceeaşi doză, urmată de o cură discontinuă de 2 săptămîni. Dacă bolnavul are 2 recăderi (3 episoade) într-un an, devine candidat la terapia citotoxică. La bolnavii corticosensibili se obţine în mod obişnuit diureza şi dispariţia edemelor după 2 săptămîni de terapie continuă. Cei la care nu s-a obţinut diureza după 4 săptămîni de terapie continuă intră de obicei în grupul steroid-rezistenţilor. În cursul terapiei cortizonice se suplimentează aportul de potasiu, dietetic (lapte, sucuri de fructe) sau medicamentos (ClK cîte 5–10 mEq de 3 ori/zi, oral). Este discutabil dacă antiacidele (pentru prevenirea ulcerului peptic) trebuie folosite de rutină. *Schema* II. Tentativă de inducere a remisiunii cu prednison 2 mg/kg. corp/zi (maximum: 80 mg/zi), doză divizată în 3–4 prize. Se menţine această doză pînă cînd urina nu conţine proteine 5 zile, consecutiv, şi nu mai mult de 28 de zile. Dacă s-a obţinut remisiunea se face terapia de menţinere a remisiunii (terapie intermitentă cu prednison) în două variante: a) prednison 2 mg/kg. corp/zi (maximum 80 mg/zi) alternant (la 2 zile), în doză unică (la micul dejun), timp de 28 de zile, după care timp de 2–4 luni se continuă, reducînd gradat doza cu cîte 10 mg/săptămînă sau cu 5 mg/săptămînă pînă la întrerupere; b) prednison 2 mg/kg. corp/zi (maximum 80 mg/zi) în 3–4 prize, 3 zile consecutiv în fiecare săptămînă (4 zile pauză) timp de 4 săptămîni; se reduce apoi treptat doza într-un interval de 2–4 luni după care se întrerupe. Dacă nu se obţine remisiunea în 28 de zile, terapia intermitentă se face cu 4 mg/kg. corp/zi (maximum 120 mg/zi) în doză unică (la micul dejun) timp de 28 de zile după care doza se reduce gradat. *Terapia citotoxică*

---

[1] Tratamentul steroid (cu prednison) se recomandă dacă datele anamnestice, clinice şi de laborator fundamentează diagnosticul de sindrom nefrotic cu leziune minimă sau dacă biopsia renală arată că este vorba de acest sindrom sau de scleroză glomerulară focală moderată. Dacă examenul histopatologic relevă o formă proliferativă de sindrom nefrotic, nefropatie membranoasă sau scleroză glomerulară avansată, tratamentul steroid este ineficace putînd determina, în plus, hipertensiune sau alte efecte secundare.

imunosupresivă este mai puţin folosită de la început, în asociere cu prednisonul; deşi cu această combinaţie medicamentoasă frecvenţa recăderilor este mai mică, edemul şi proteinuria persistă mai mult. Este însă utilă în tratamentul sindromului steroid-dependent şi al sindromului steroid-rezistent[1]. În sindromul steroid-dependent, care în majoritatea cazurilor face parte din boala cu leziuni minime, se face un tratament cu ciclofosfamidă 2,5—3 mg/kg corp/zi sau Azathioprină 3 mg/kg corp/zi, dimineaţa, sau în doză divizată în 4 prize, în asociere, cu prednison 60 mg/m^2 sau 2 mg/kg corp la două zile, în doză unică. După 6 săptămîni (sau conform altor opinii, după 8—12 săptămîni[2]) se întrerupe tratamentul cu ciclofosfamidă. Se scade apoi gradat doza de prednison şi se continuă cu cea mai mică doză care evită sau întîrzie apariţia recăderilor. Şi unele cazuri de sindrom nefrotic steroid-rezistent[3] pot beneficia de citotoxice dar pare mai probabil că aceste forme se agravează cu sau fără tratament cu imunosupresive. Dintre agenţii imunosupresivi mai pot fi folosiţi mecloretamina şi clorambucilul. Tratamentul cu ciclofosfamidă se poate solda cu numeroase efecte toxice: sterilitate, malignizare, alopecie, depresiune medulară (se întrerupe tratamentul dacă numărul de leucocite scade sub 4 000/mmc), fibroza vezicii urinare. *Diureticele* favorizează resorbţia edemelor ameliorînd aspectul neplăcut şi discomfortul. Pentru un răspuns mai rapid se foloseşte Furosemid 1—2 mg/kg corp i.v. asociat cu perfuzia de *albumină umană* fără sodiu, în doză de 1—2 g/kg corp sau 2 ml/kg corp din sol. 20%, respectiv 10 ml/kg corp din sol. 5% într-o oră. Dacă nu apare efectul, perfuzia se poate repeta încă 2 zile consecutiv. Perfuziile cu albumină umană au efecte fabvorabile şi pentru corectarea hipoproteinemiei. Se mai poate recomanda hidroclorotiazida 2 — 3 mg/kg corp/zi în 3 prize sau aldactona 1,5—3 mg/kg corp /zi, timp de 2 săptămîni, zilnic apoi discontinuu. Dacă se asociază, este bine ca aldactona să preceadă cu 2—3 zile folosirea hidroclortiazidei. Terapia diuretică se întrerupe odată cu dispariţia edemelor. Efectele favorabile ale *rujeolizării*, metodă iraţională în prezent, se pot obţine prin vaccinarea antirujeolică cu vaccin cu virus viu, atenuat.

Prognosticul este relativ bun pentru că aproximativ 80% din copii au boala cu leziune minimă şi răspund la terapia steroidă. Prognosticul este influenţat favorabil de prevenirea şi controlul infecţiilor (cauză redutabilă de letalitate) cu antibiotice, de tratamentul steroid şi de noile tehnici folosite în cazurile care evoluează cu insuficienţă renală (dializă „cronică“, transplant renal)[4]. Bolnavul este considerat vindecat după 5 ani de remisiune completă[5], dar recăderile pot apărea şi după 5—10 ani.

---

[1] În plus, formele cu leziune minimă dovedită, care nu răspund la tratamentul cu steroizi răspund la administrarea ciclofosfamidei.

[2] Este preferată durată de 6 săptămîni pentru reducerea efectelor toxice.

[3] Cazurile cu leziune proliferativă mesangială, cu glomeruloscleroză focală sau leziuni proliferative focale sînt considerate în majoritatea cazurilor rezistente şi la corticosteroizi şi la agenţi citotoxici, deşi studiul diferitelor scheme nu a fost epuizat.

[4] Înainte de folosirea antibioticelor se obţinuse o supravieţuire de 50% timp de 4 ani; rata a crescut la 60% cu antibiotice fără steroizi şi la 80—95% prin tratament steroid.

[5] Termeni *de referinţă*. Obţinerea *remisiunii:* absenţa proteinuriei şi edemelor 5 zile consecutiv; *recădere:* apariţia edemelor şi/sau proteinuriei (100 mg/100 ml) în urina matinală. 7 zile consecutiv; *recăderi frecvente:* două recăderi în primele 6 luni de la debut; *corticorezistenţă:* neobţinerea remisiunii după administrarea zilnică de prednison timp de 28 de zile; *corticorezistenţă rapidă* (precoce): neobţinerea vreunei ameliorări după cura iniţială de prednison; *corticorezistenţă tardivă:* neobţinerea unor rezultate satisfăcătoare după ce se obţinuseră una sau mai multe remisiuni.

INFECŢIA TRACTULUI URINAR

Definiţie. Prin infecţia tractului urinar se înţelege afectarea bacteriană, prezentă sau potenţială a rinichiului şi/sau sistemului colector urinar, sau simpla prezenţă a bacteriilor în urină (bacteriurie). Precizarea sediului (uretrită, cistită, pielită, pielonefrită) ar fi indispensabilă dar nu constant posibilă, aşa încît termenul de infecţie urinară rămîne cel mai des folosit.

Frecvenţa. Incidenţa reală nu este cunoscută (multe cazuri „scapă" nediagnosticate)[1] dar se apreciază că infecţia urinară ocupă locul doi în patologia infecţioasă a copilului după infecţiile tractului respirator şi că formele cronice sînt cauză comună de pielonefrită atrofică şi insuficienţă renală cronică, în mod particular dacă există reflux vezico-ureteral sau uropatie obstructivă. Incidenţa este mai mare la „vîrsta scutecelor" (ceva mai scăzută la nou-născut"). Se apreciază că 1—2% din fetele de vîrstă şcolară, aparent sănătoase prezintă infecţii urinare bacteriene, frecvenţa crescînd la 4—5% la fetele prepubere iar 1,5% din sugarii prezumptiv sănătoşi au bacteriurie semnificativă. Se apreciază, de asemenea, că din internările în spitalele de pediatrie 5—6% sînt efectuate pentru infecţii urinare, aceste boli reprezentînd 1/3 din bolile renale ale copilăriei. La 2—4,5% din necropsii s-au găsit pielonefrite. Incidenţa infecţiei este de 3—4 ori mai mare la fete decît la băieţi cu excepţia vîrstei de nou-născut şi sugar cînd este egală. Acest fapt se explică prin aceea că uretra este scurtă la fete, iar orificiul uretral este uşor contaminat de fecale. Susceptibilitatea tractului urinar de a contracta infecţii cu germeni obişnuit nepatogeni nu poate fi încă înţeleasă. A fost propusă ca explicaţie şi inhibarea unor activităţi imune (sistemul complement, migrarea leucocitelor polinucleare, fagocitoza etc.) în mediul hiperton din medulară. Uşurinţa producerii infecţiilor urinare este însă interferată „compensator" de capacitatea („competenţa") antibacteriană a mucoasei vezicale şi spălarea mecanică cu urină. Acestea reduc considerabil incidenţa infecţiei, dacă nu există reflux, obstrucţie şi stază. *Formele severe*, prelungite sau repetate de infecţie urinară, asociate cu reflux vezico-ureteral, pe lîngă *distress*-ul manifestărilor acute, pot determina leziuni renale cicatriceale ireversibile (pielonefrită cronică atrofică). Există două circumstanţe în care infecţia urinară este considerată mai periculoasă: copilăria (rinichi în creştere; posibilitatea producerii insuficienţei renale progresive) şi gestaţia (nou-născuţii din mame cu bacteriurie au în proporţie mai mare „greutate mică la naştere"). Depistarea precoce a infecţiei urinare permite un tratament curativ adecvat, profilaxia recurenţelor, supravegherea de lungă durată şi protejarea rinichilor. Infecţia poate fi secundară mecanicii funcţionale defectuoase a tractului urinar, deficienţa putînd fi banală şi uşor corectabilă (fimoză, valvă uretrală şi altele). Alteori însă, obstrucţia necesită sancţiuni chirurgicale mai complexe, indiferent la ce nivel este situată. Întrucît manifestările clinice pot fi absente, minore sau înşelătoare, diagnosticul clinic trebuie certificat bacteriologic, prin urocultură.

Etiologie. a) *Factorii determinanţi.* Aproximativ 80% din infecţiile acute sînt produse de bacteriile prezente în colon, un rol important jucînd *E. coli* şi alţi germeni coliformi. Serotipul de E. coli, izolat din tractul urinar, este de multe ori identic cu cel aflat concomitent în intestin, sugerînd sursa infectării şi calea ureterală a propagării. În schimb, serotipurile care produc diaree la nou-născut şi sugar infectează rareori tractul urinar. Se consideră că orice serotip de E. coli poate infecta urina. Infecţia acută poate fi, de asemenea, produsă de Klebsiella, Enterobacter (Aerobacter) în 10—15% din cazuri, precum şi de stafilococi, streptococi hemolitici, Streptococcus fecalis etc. Cazurile cu evoluţie prelungită pot fi produse de Proteus, Pseudomonas aeruginosa şi stafilococ, mai ales dacă bolnavii au primit tratament cu antibiotice sau dacă, avînd obstrucţie urinară, au fost supuşi unor investigaţii instrumentale. Chiar şi în formele cronice E. coli poate fi prezentă în 70% din cazuri. Există şi infecţii mixte dar în aceste cazuri este mai frecvent vorba de contaminări decît de adevărate infecţii urinare. Propagarea infecţiei pe cale hematogenă se produce aproape numai la nou-născut. În toate celelalte cazuri, infecţia este consecinţa ascensiunii germenilor de la organele genitale externe la vezică şi apoi, prin lumenul ureteral, pînă la tubii renali şi interstiţii. La nou-născut sau în cazurile de obstrucţie limitată a tractului urinar superior agentul infectant poate pătrunde în rinichi pe cale hematogenă. S-a constatat totuşi experimental că E. coli injectată la şobolan sau iepuri normali nu produce infecţie urinară şi pielonefrită dacă rinichiul este normal. Dacă se practică ligatura ureterului, infecţia apare de partea respectivă.

---

[1] La copil infecţiile tractului urinar pot fi *asimptomatice* sau *atipice*; la nou-născut, infecţia asimptomatică este de 1—3.7% la băieţi şi 0.3—2.1% la fete, în timp ce forma simptomatică reprezintă numai 1.4 la 1 000 de naşteri.

b) *Factorii favorizanţi (predispozanţi)*. *Vîrsta:* boala poate apărea la orice vîrstă (inclusiv la nou-născut şi sugar). *Sexul:* există, aşa cum s-a arătat, egalitate de sex la nou-născut şi sugar şi o predominenţă netă pentru sexul feminin la celelalte vîrste. *Refluxul vezico-ureteral* (tabelul 91) poate fi şi cauză dar şi efect. Oricum, infecţiile tractului urinar infe-

TABELUL 91

Cauzele refluxului vezico-ureteral

1. *Anomaliile anatomice ale segmentului distal, submucos, al ureterului* (de la hiatusul muscular pînă la orificiul ureteral); raportul mic între lungime şi diametru.[1]

2. *Distorsionarea joncţiunii uretero-vezicale:* diverticul paraureteral (hernierea mucoasei vezicale slăbeşte suportul ureterului intravezical).

3. *Duplicarea sistemului colector*[2]*:* cele două segmente ureterale se încrucişează între rinichi şi vezică; ureterul care drenează segmentul renal inferior pătrunde în vezică mai supero-lateral decît perechea sa, care drenează segmentul renal superior; segmentul ureterului inferior are un tunel submucos scurtat; refluxul implică invariabil ureterul în segmentul său inferior.

4. *Infecţia*[3]. Reflux vezico-ureteral → urină reziduală (stază urinară) → infecţie. Infecţie urinară → rigidizarea joncţiunii uretero-vezicale → reflux vezico-ureteral tranzitoriu. Terapie antibacteriană specifică → controlarea infecţiei → dispariţia refluxului[4].

5. *Vezică neurogenă, obstrucţie la colul vezical, obstrucţie uretrală:* refluxul poate fi o anomalie secundară obstrucţiei distale.

6. *Ereditate poligenică (multifactorială) sau dominantă (penetranţă incompletă):* preponderenţă la femei (5 : 1); variaţii rasiale ale incidenţei.

7. *Vîrsta*[5]*:* de la naştere la vîrsta adultă lungimea tunelului submucos se triplează; între copiii examinaţi în primele 2 luni de viaţă şi la vîrsta de 6 ani incidenţa refluxului scade de la 80% la 5%. Mai mult de jumătate din copiii aparent sănătoşi la care se detectează refluxul, după cîţiva ani încetează spontan de a mai avea această tulburare[6].

---

[1] Normal = 5 : 1; în caz de reflux = 1,5 : 1. Presupunînd că punctul de intrare a ureterului prin hiatusul muscular este relativ constant, cu cît poziţia orificiului ureteral este mai laterală, cu atît tunelul submucos este mai scurt şi refluxul mai important.

[2] Incidenţa duplicării = 1 : 500 în populaţia generală; 1 : 4,5 la copiii cu reflux.

[3] Rămîne controversat dacă infecţia induce reflux sau invers. Refluxul a fost totuşi detectat la 35—50% din copiii cu infecţie urinară.

[4] Incidenţa reală a refluxului va rămîne necunoscută atît timp cît infecţia acută va fi tratată înainte de efectuarea cistografiei, dar la această practică nu se poate renunţa.

[5] Factor favorizant.

[6] Lipsa acestui mod de evoluţie depinde de gradul de dilataţie a ureterului, scurtimea lungimii tunelului submucos şi lateralitatea plasării orificiului ureteral. De aceea, se va face investigaţie endoscopică la toţi bolnavii la care se descoperă refluxul, măsurîndu-se lungimea tunelului submucos normal: 1 cm la copii; 0,5 cm la sugari). Tuneluri mai scurte de 2 mm sînt anormale.

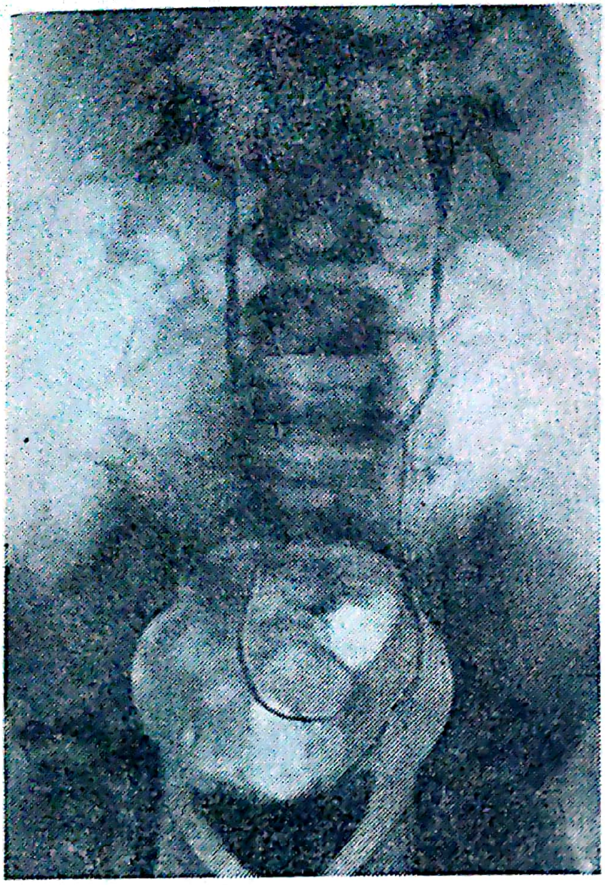


Fig. 109. Bifiditate pielo-ureterală stîngă (C. Tărărăscu).

rior asociate cu reflux duc frecvent la pielonefrită. Refluxul este cauză favorizantă fie că este malformativ sau funcţional, neurogen („vezică neurogenă"; spina bifidă). În mod normal, presiunea exercitată asupra peretelui vezicii urinare pline închide „valvele" uretero-vezicale [1]. Refluxul vezico-ureteral se produce rar dacă tractul urinar este normal, dar este frecvent în caz de anomalii congenitale ale tractului urinar inferior cu urină reziduală. S-a demonstrat însă la unii copii infectaţi că, deşi nu există vreo obstrucţie demonstrabilă prin mijloace obişnuite, presiunea intravezicală creşte în timpul micţiunii la niveluri ridicate şi sugerează o *obstrucţie funcţională.* Frecvenţa tulburării la sugar ar putea ţine şi de faptul că porţiunea intravezicală a ureterului este mult mai mică la această vîrstă. Cea mai importantă cauză a refluxului micţional (reflux activ)[2] este însă existenţa unei anomalii congenitale (ureter dublu, de exemplu). Este posibil, de asemenea, ca infecţia să fie cauză primară, iar refluxul consecinţa acestuia, aşa încît odată controlată infecţia, refluxul dispare. Prezumptiv, infecţia face rigid segmentul intravezical al ureterului şi determină decompensarea (incompetenţa) mecanismului său de valvă [3]. Mai puţin cunoscut este rolul pe care îl joacă colul vezical şi uretra în producerea obstrucţiei şi refluxului, dacă nu există *valvă uretrală.* Obstrucţia *funcţională* este sugerată de faptul că la unii copii infectaţi se pot înregistra creşteri mari ale presiunii intravezicale în cursul micţiunii, fără ca prin mijloace obişnuite să fie demonstrată o obstrucţia anatomică. S-a mai constatat că refluxul poate să apară şi să dispară în mod neprevăzut, faptul fiind demonstrat la cistouretrografie, care demonstrează că refluxul există la micţiunea voluntară, dar dispare în cursul anesteziei. *Obstrucţia organică* (uropatia obstructivă) are rol decisiv în producerea infecţiei urinare. Urina vezicală este în mod normal sterilă, golirea completă şi regulată a vezicii menţinînd această stare. O golire incompletă, indusă organic sau funcţional duce la acumularea urinii reziduale şi la multiplicarea germenilor care colonizează ocazional vezica.

---

[1] Importanţa mecanismului *antireflux* vezico-ureteral normal este evidentă (cu excepţia cazurilor de obstrucţie urinară, refluxul vezicoureteral este cauza aproape exclusivă a pielonefritei şi a majorităţii atrofiilor renale ale tuturor vîrstelor). Mecanismul antireflux al joncţiunii uretero-vezicale normale este un mecanism de valvă-ventil. Ureterul traversează oblic peretele vezical avînd un orificiu, un tunel submucos şi un hiatus muscular.

[2] Refluxul poate fi, de asemenea, pasiv.

[3] Refluxul vezico-ureteral nu afectează prin el însuşi rinichii. La bolnavii la care infecţia este controlată, efectul presiunii hidrostatice a refluxului nu se soldează cu daune renale. Numai combinat cu infecţia refluxul permite accesul bacteriilor în rinichi. Pe de altă parte, corecţia chirurgicală a refluxului nu îmbunătăţeşte prognosticul dacă nu este controlată infecţia.

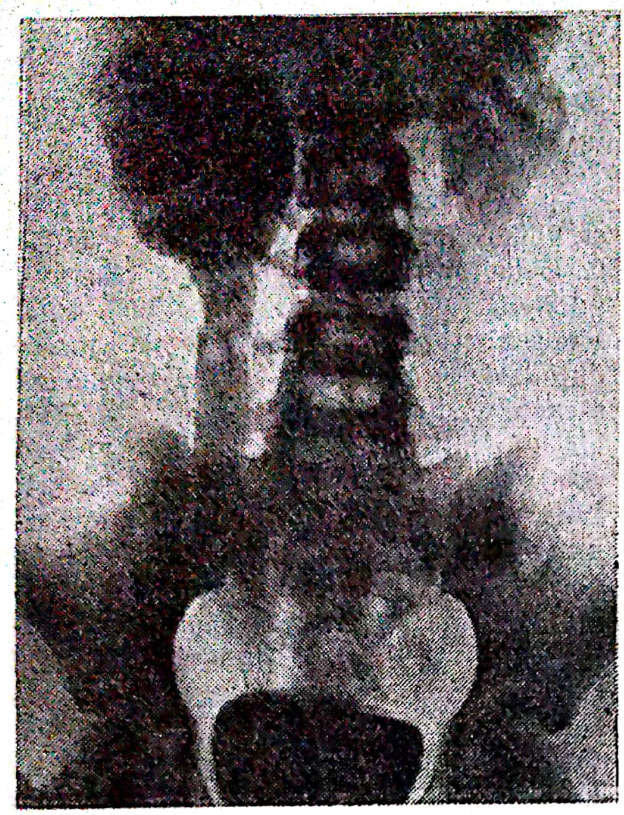


Fig. 110. Uretero-hidronefroză dreaptă, determinată de reflux vezico-ureteral.

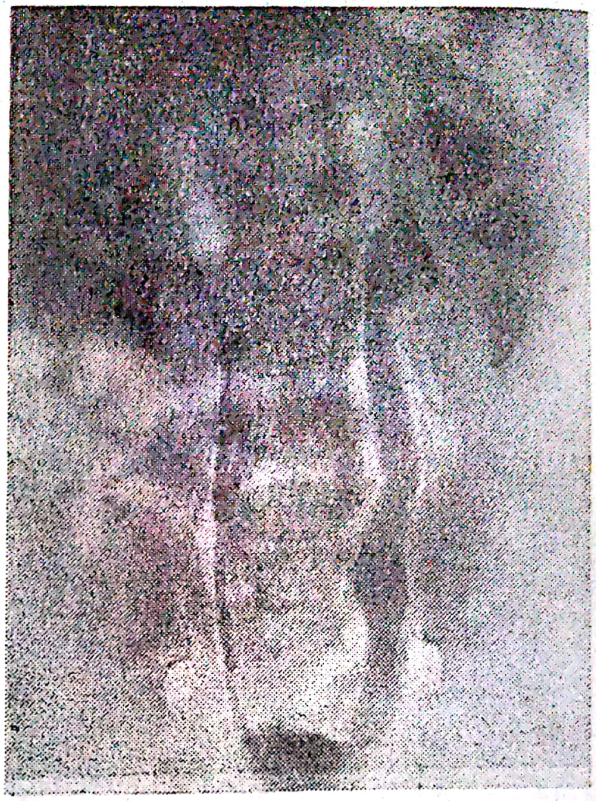


Fig. 111. Megaureter stîng.

Fig. 112. Hidronefroză dreaptă.

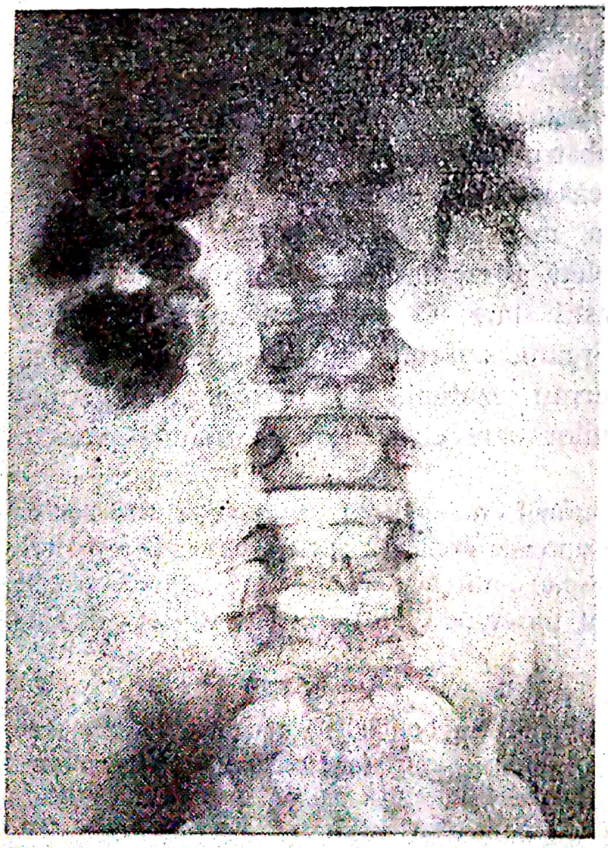
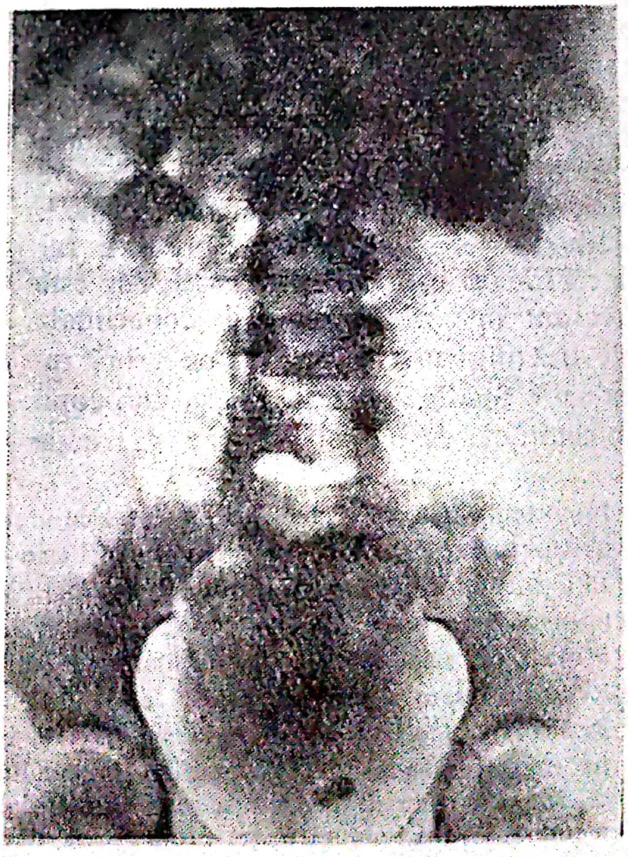


Fig. 113. Calculi în ureterul caudal stîng, cu uretero-hidronefroză (C. Tărărăscu).



Alţi factori favorizanţi sînt litiaza, corpii străini, constipaţia severă şi igiena locală defectuoasă.

Tabloul clinic este variabil: de la infecţii asimptomatice la semne de infecţie a parenchimului renal care ameninţă viaţa. Cu cît copilul este mai mic, cu atît semnele sînt mai obscure. Sugarii pot prezenta dificultăţi în alimentaţie (anorexie), vărsături, diaree, mai rar, ileus paralitic; *febră*[1] (mai rar, hipotermie), întîrziere în dezvoltare. „Copiii care au început să meargă“ sugerează prezenţa durerilor abdominale, emit urini urît mirositoare (miros coliform), pot avea polakiurie, disurie şi febră recurentă. Cum şi la această vîrstă febra poate fi singurul simptom, *examinarea urinii este obligatorie în orice stare febrilă de cauză necunoscută.* De obicei însă, debutul este brusc, cu febră 40°, cu fluctuaţii, persistînd 1—2 zile. Ocazional, debutul poate fi afebril (în special, la nou-născut) sau cu febră mică. *Polakiuria* este greu de evaluat la sugar. Sugarul poate fi agitat sau prezintă meningism şi convulsii. Tulburările digestive sînt frecvente: anorexie severă, vărsături explozive, persistente; peristaltică gastrică exagerată. Diareea este mai puţin frecventă decît vărsăturile, dar există adesea şi poate antrena sau accentua deshidratarea. Formele severe (în special la nou-născut şi sugar) pot lua aspect septicemic, cu icter, cianoză, culoare pămîntie a feţii, iritabilitate sau obnubilare, semne meningiene, convulsii[2]. Semnele „de aparat“ sînt prezente la copilul mare, mai ales atunci cînd există o cistită asociată; se notează frecvent un număr mare de micţiuni, micţiuni imperioase, disurie (inflamaţia determină iritaţia şi spasmul musculaturii netede a vezicii urinare). Alteori pot fi puse în evidenţă durerea ascuţită sau surdă în regiunea lombară, cu spasm şi redoare musculară la palpare. Enurezisul este semn detectant în 10% din cazuri. Durerile abdominale, febra şi hematuria de scurtă durată, secreţiile vaginale abundente sînt de asemenea particularităţi comune[3].

Examenul de laborator. Hematuria cu durată de 1—2 zile poate reprezenta semnul de „prezentare“ a bolii (cistită hemoragică). Semnul decisiv este însă *bacteriuria* estimată cantitativ prin urocultură. Determinarea cantitativă a bacteriuriei a adus beneficii în studiul infecţiilor urinare. Urina infectată conţine, de obicei peste 100 000 (10^5) de colonii pe ml. Recoltarea se efectuează după curăţirea organului genital, dezinfecţia cu o soluţie antiseptică neiritantă şi „clătire“ ulterioară cu apă sterilă, pentru înlăturarea antisepticului[4]. La nou-născut şi sugar este preferabilă *aspiraţia vezicală suprapubiană* (prin puncţie). Cateterizarea uretrală nu este indicată (risc de contaminare). Însămînţarea trebuie făcută după maximum o jumătate de oră de la recoltare. Dacă aceasta nu este posibil, urina va fi refrigerată la 4°C pentru a inhiba multiplicarea bacteriilor de contaminare. În aceste condiţii „specimenul“ de urină poate fi păstrat 48 de ore înainte de însămînţare fără riscul unui rezultat fals. Un număr mai mic sau în jurul a 10 000 pînă la 100 000 colonii/ml poate fi considerat suspect şi urocultura trebuie repetată. Un număr mai mic de 10 000 colonii/ml reprezintă contaminări. Dacă bacteriuria se asociază cu creşterea titrului anticorpilor specifici şi infecţia este recurentă trebuie luate în considerare chiar şi cifre mai mici de

---

[1] Întîlnită frecvent după vîrsta de 10 zile. Febra este mai frecventă la bolnavii cu reflux.

[2] Multe manifestări sînt probabil urmarea endotoxemiei secundare septicemiei.

[3] Fără tratament, mai ales în absenţa unor anomalii structurale, manifestările clinice persistă cîteva săptămîni, înregistrînd un declin progresiv. Bacteriuria ocultă trenează însă, determinînd noi pusee, cu particularităţi clinice similare.

[4] Chiar şi cu aceste precauţii rezultatele nu sînt fidele decît în 80—90% din cazuri pentru o singură probă şi 95% la 2 probe. Recoltarea din porţiunea mijlocie a jetului urinar este satisfăcătoare, dar practicabilă mai ales la copiii care cooperează.

1 000 (10^3) de colonii/ml [1]. *Piuria* (celule de puroi în urină) reflectă amploarea răspunsului inflamator renal şi poate lipsi în 50% din formele cu episoade infecţioase persistente sau recurente. Atît bacteriuria, cît şi piuria pot lipsi şi în infecţii prelungite cu leziuni renale avansate şi insuficienţă renală. *Cilindruria* (cilindri leucocitari) are valoare pentru diagnosticul unei infecţii intrarenale acute. Sedimentul urinar trebuie examinat din urina proaspătă, căci elementele figurate (mai ales cilindri leucocitari) se dezintegrează rapid (după o jumătate de oră), în special în urina alcalină (urina de dimineaţă este cea mai indicată, fiind acidă şi concentrată, şi conservînd celulele şi cilindrii). *Leucocituria* se apreciază fie prin examinarea rudimentară a sedimentului, fie prin testul Addis. La copiii *sănătoşi*, urina proaspătă, necentrifugată, obţinută prin micţiune obişnuită la băieţi sau prin cateterizare la fetiţe nu trebuie să conţină mai mult de 1—2 leucocite pe un cîmp microscopic, la un obiectiv mic, sau 1 celulă la 10 cîmpuri la un obiectiv mare şi după prealabila agitare a urinii. Prin numărătoare raportată la mm^3 Stansfeld şi Webb au găsit de la zero pînă la 10 leucocite/mm^3 în urina necentrifugată, iar prin raportarea la timp, se găsesc sub 1 000—1 500 leucocite/min.

O sursă obişnuită de puroi în urină poate să fie şi secreţia vaginală, şi multe fete au fost tratate mai multe luni pentru o aşa-zisă pielită, deoarece aprecierea nu se făcuse dintr-un specimen curat de urină. Pentru evitarea erorii, trebuie făcută conştiincios toaleta prescrisă a perineului la fetiţe şi a glandului, după retragerea prepuţului (decalotare), la băieţi. Urocultura fals-pozitivă este determinată de contaminare de la organele genitale externe sau de însămînţare tardivă a unui specimen neconservat. Urocultura fals-negativă, în prezenţa unei infecţii adevărate poate fi determinată de existenţa unei urini prea diluate sau foarte acide, sau ajungerii antisepticului cu care s-a făcut toaleta, în mediul de cultură. Recent, s-au folosit pentru programul *screening* al infecţiei urinare plăci cu agar care se cufundă în urina proaspăt evacuată, la patul bolnavului, numărîndu-se după 24 de ore coloniile de pe placa incubată şi comparîndu-se cu hărţi standard. Diagnosticul cîştigă în exactitate dacă la două uroculturi succesive se obţine acelaşi tip de germeni. Identificarea prin urocultură a două sau mai multe specii diferite, în acelaşi specimen, reprezintă cel mai probabil contaminare. Aprecierea (interpretarea) leucocituriei ca *piurie* se poate face calitativ (leucocite alterate) sau cantitativ prin testul Addis minutat, considerîndu-se piurie, o leucociturie de peste 10 000 elemente/min. (între 5 000 şi 10 000 diagnosticul de piurie este incert, iar o eliminare mai mică de 5 000 elemente/min. nu ne permite să vorbim de piurie.

În sedimentul urinar pot fi, de asemenea, observaţi germeni („floră microbiană“). Găsirea germenilor pe un cîmp microscopic examinat la imersie pe frotiu din urina centrifugată sau picătură de urină necentrifugată se corelează bine cu existenţa bacteriuriei[2]. *Hipoglicozuria* poate constitui un alt semn sau test („program“) de depistare a infecţiilor cu forme „L“ sau în investigaţii de control (de urmărire în evoluţie). Urina „a jèun“ conţine obişnuit 2—20 mg glucoză/100 ml; glucoza este absentă în infecţiile urinare. „Urme“ de *albumină* sau proteinurie moderată pot fi notate în pielonefrite; cînd *p*H-ul urinar este intens alcalin este sugerată prezenţa unor bacterii care descompun ureea. Prezenţa *cilindrilor leucocitari* în sedimentul urinar necentrifugat este semnificativă pentru pielonefrită. Majoritatea cilindrilor celulari sînt însă formaţi din celule epiteliale tubulare. Găsirea de leucocite „grupate" sugerează piuria, dar nu este patognomonică. Colorarea sedimentului urinar permite diferenţierea celulelor renale tubulare de leucocite.

---

[1] Dacă recoltarea s-a făcut prin puncţie vezicală creşterea a mai mult de 200 colonii/ml dintr-o singură specie de germeni gram-negativi (cultură pură) este considerată semnificativă (prin puncţie vezicală, urina recoltată este virtual necontaminată.

[2] Examinînd pe cîmp (400 ×) o picătură de urină necentrifugată putem stabili următoarele corelaţii: absenţa bacteriilor sau prezenţa a mai puţin de 10 bacterii pe cîmp sugerează o cultură negativă sau $< 10^3$ bacterii/ml. Prezenţa a 15—20 sau mai multe bacterii pe un cîmp sugerează o urocultură pozitivă.

Găsirea unuia sau mai multor germeni pe un cîmp microscopic examinat la imersie, pe un frotiu colorat din urină centrifugată atestă bacteriuria.

Examenul radiologic. Se folosesc: *radiografia renală „pe gol"*, urmată la scurt interval (1—3 minute) de *urografie* i.v. cu substanţă de contrast (decelează o funcţie întîrziată, evaluînd grosimea corticalei şi conturul rinichilor; un nou clişeu imediat după micţiune permite aprecierea existenţei urinei reziduale); *cistouretrografia micţională* şi *scintigrafia* micţională (furnizează informaţii asupra trabeculaţiei vezicii, urinii reziduale, refluxului vezico-ureteral şi obstrucţiei subvezicale); *cineuretrografia micţională* (metodă mai „rafinată"); *pielografia retrogradă* (este utilă în caz de insuficienţă renală, pentru localizarea sediului obstrucţiei şi studii funcţionale diferenţiate; este folosită însă limitat deoarece necesită anestezie şi generează riscul infecţiei instrumentale). Investigaţia radiologică este indicată de la prima infecţie urinară la băieţi şi după prima sau a doua infecţie urinară la fete (decelează refluxul şi dilataţia ureterală în 20% din cazuri şi ectazie caliceală în 15%; pot fi de asemenea detectate alte anomalii renale sau leziuni obstructive)[1].

Diagnosticul pozitiv. Trebuie avute în vedere 8 eventualităţi preliminare bazate pe constatări clinice obiective sau subiective şi pe prezenţa sau absenţa piuriei şi bacteriuriei: *infecţie tipică* cu piurie (5—10 leucocite pe cîmp, cu mărire de 400×, în urină centrifugată) şi bacteriurie semnificativă mai mare (sau egal) de 10^5 colonii/ml; *suspiciune de infecţie*, fără piurie sau bacteriurie (obişnuit, uretrită, micţiuni frecvente prin hiperhidratare, cistită virală, iritaţie produsă de oxiuri sau detergenţi de baie, terapie cu antibiotice); *infecţie prezumptivă* fără bacteriurie, obişnuit prin uretrită specifică sau nespecifică rareori secundară obstrucţiei uretrale; *infecţie probabilă* cu bacteriurie dar fără piurie (necesită repetarea uroculturilor); *bacteriurie asimptomatică şi piurie* (poate fi indusă de chimioterapia supresivă, contaminarea urinii sau cultura întîrziată); *bacteriurie asimptomatică* fără piurie (posibil prin infecţie precedentă cu dispariţia ulterioară a semnelor clinice şi piuriei); *piurie asimptomatică* demonstrată în eşantion mic de urină colectată, din urina diluată, prin tehnici defectuoase, sau secundară (nefrită, stare febrilă, deshidratare severă); *lipsa infecţiei bacteriene*.

Principalul criteriu de diagnostic rămîne *bacteriuria* considerată semnificativă la valori de $\geqslant 10^5$ colonii/ml dintr-o singură specie bacteriană (cultură pură)[2]. Cifra este arbitrară. Numere mai mici pot fi de asemenea semnificative în anumite circumstanţe: diureză abundentă, infecţie recurentă sau parţial tratată, recoltare seara etc. De la $> 10^3$ la $< 10^5$/ml se poate formula *suspiciunea* şi se impune continuarea investigaţiilor. Dacă recoltarea se face prin puncţie vezicală, mai mult de 200 colonii/ml dintr-o singură specie de bacterii gram-negative este un rezultat semnificativ. Bacteriuria mai poate fi evaluată prin examinarea microscopică a sedimentului urinar colorat sau prin examinarea urinei proaspete necolorate sau a sedimentului necentrifugat la microscopul cu contrast de fază. Absenţa bacteriilor sau prezenţa a mai puţin de 10 pe cîmp (la 400 ×) este echivalentă cu bacteriuria cantitativă $< 10^3$ colonii de bacterii/ml. 15—20 sau mai multe bacterii pe cîmp corespund unei uroculturi pozitive.

---

[1] 80% din copiii care au avut o infecţie urinară vor face şi alta; de aceea pare mai prudentă investigarea radiologică de la prima infecţie. După infecţia acută este bine să se aştepte cîteva săptămîni înainte de investigarea radiologică pentru a exclude eventualitatea unui reflux tranzitoriu, nesemnificativ.

[2] Două culturi cu mai mult de 10^5 colonii/ml ale aceluiaşi germene (cultura pură) confirmă şi mai convingător prezenţa infecţiei. La copilul asimptomatic 3 culturi consecutive, din porţiunea de mijloc a jetului urinar, cu 10^5 colonii/ml (acelaşi germene) stabileşte diagnosticul.

Anamneza minuţioasă, *examenul clinic* complet, inclusiv abdomen, organe genitale, rect (constipaţie, sensibilitate locală) explorarea sensibilităţii în unghiul costovertebral la copiii mai mari, sînt contribuitorii pentru formularea diagnosticului şi conturează necesitatea examinării urinii. Căutarea şi evidenţierea *radiologică* a implicării renale primare sau secundare infecţiei sînt indispensabile.

Forme clinice. Bacteriuria neo-natală cu E. coli a fost depistată la 1% din nou-născuţii de 3—6 zile, asocierea cu hemocultură pozitivă concomitentă fiind foarte rară. În aproximativ 1/3 din cazuri bacteriuria neo-natală este simptomatică (inclusiv icter!). *Bacteriuria recurentă* survine cam după 14 zile de la puseul acut şi trebuie diferenţiată de reinfecţie, atestată de prezenţa altui germene sau altui serotip. Este favorizată de anomaliile anatomice şi în special de refluxul vezicoureteral. *Infecţia tractului urinar inferior* însumează majoritatea cazurilor care se manifestă la copiii mai mari. Evoluează cu disurie, micţiuni imperioase, dureri abdominale joase. În formele necomplicate lipsesc febra, frisonul şi durerea lombară. Simptomele pot lipsi, pot dispare spontan sau sînt influenţate de tratament în 24—48 ore. Recurenţa este mai frecventă la sexul feminin (în special cistita) şi se asociază în 15—20% din cazuri cu reflux sau calicectazie. *Pielonefrita* este urmarea invadării parenchimului renal de către germeni, pe cale ureterală. Poate evolua asimptomatic dar, mai frecvent produce durere în unghiul costovertebral, redoare, febră, frison şi modificări urinare (cilindri leucocitari, proteinurie moderată). În urina hipoosmolară se găsesc polimorfonucleare mari, umflate, prezentînd mişcări browniene în citoplasmă („celule sclipitoare"). Modificările urografice sînt caracteristice: turtirea calicelor, aplatizarea papilelor, subţierea corticalei. Bacteriile se localizează în papile, producînd microabcese focalizate, care se transformă cicatriceal, alterînd coloanele Bertin şi canalele colectoare şi scoţînd din funcţie un număr semnificativ de nefroni. Hipertonia medularei favorizează persistenţa formelor „L" (forme speciale de multiplicare a bacteriilor convenţionale, lipsite de perete celular şi cu răspuns diferit la antibiotice). *Formele cu insuficienţă renală.* Studii ale *funcţiei renale* au demonstrat că în cele mai multe cazuri nu există tulburări funcţionale. În pielonefrita acută se notează o uşoară creştere a azotului ureic şi creatininei serice care revin la normal prin tratament. În formele cronice este alterată puterea de concentrare, se reduce rata filtrării glomerulare şi tubii îşi pierd abilitatea de a reţine sodiul. Este greu de apreciat cîţi bolnavi cu bacteriurie recurentă vor face pielonefrită cronică cu insuficienţă renală, dar este de presupus că mulţi dintre adulţii care suferă de această boală au avut în copilărie infecţie urinară (repetată), de multe ori asimptomatică (este posibilă demonstrarea antigenului bacterian în ţesutul renal, prin imunofluorescenţă, la bolnavi fără semne de infecţie, precum şi leziuni renale cicatriceale în absenţa unei anamneze sugestive de infecţie urinară). Aceste constatări impun necesitatea tratării oricărei infecţii urinare, fie simptomatice fie asimptomatice. Se consideră că dacă nu apare recurenţa timp de 1—2 ani, incidenţa evoluţiei către pielonefrită cronică şi insuficienţă renală se reduce considerabil şi prognosticul de durată devine bun. Malformaţiile pot fi detectate în 50% din cazurile de infecţie urinară apreciate global şi în 80% din infecţiile urinare recurente.

Tratamentul de elecţie este antibacterian. Alegerea antibioticului se face după sensibilitatea germenelui testată *in vitro*(pentru puterea bacteriostatică, bactericidă şi inhibitoare), nivelurile realizate în sînge, urină şi ţesuturi, toxicitatea preparatului, localizarea infecţiei şi forma clinică. Indicaţiile de tratament sînt formulate sub formă de tabele (tabelele 92—102).

TABELUL 92

Infecţia urinară; principii de tratament

Obiective	*Eradicarea* infecţiei; prevenirea şi tratamentul *recurenţelor;* identificarea şi corectarea *anomaliilor* structurale
Plan de evaluare a bolnavilor	Semnificaţia infecţiei şi evaluarea gravităţii; clasarea cazului pe baza existenţei anomaliilor, numărului şi frecvenţei recurenţelor; vîrsta; identificarea germenului şi testarea sensibilităţii; evaluarea eficienţei agentului antimicrobian (dacă sterilizează urina după 48 de ore); identificarea factorilor care inhibă mecanismele fiziologice de apărare (fizici, chimici, imuni): golirea incompletă a vezicii, diureză, *p*H urinar, glicozurie, medicaţie corticosteroidă şi imunosupresoare; identificarea obstrucţiei, stazei, refluxului, suprainfecţiei instrumentale, unor boli de bază (diabet zaharat, gută, acidoză tubulară renală, nefrolitiază, nefrocalcinoză, hipopotasemie, glomerulonefrită cronică, sindrom nefrotic, boală polichistică renală).
Medicaţie simptomatică	Antitermice, antiemetice, analgezice (pentru disurie), aport abundent de lichide, golirea completă a vezicii la fiecare micţiune, igiena perineală şi genitală, acidifierea urinii (*p*H ≤ 5) cu acid ascorbic 250—500 mg/3 ori pe zi.
Medicaţie antimicrobiană şi antiseptică disponibilă	*Ampicilină* 75—150 mg/kg. corp/zi; Cefalexin 50 mg/kg. corp/zi; Cefalotin 50—75 mg/kg. corp/zi; Cloramfenicol 50—75 mg/kg. corp/zi (de evitat la nou-născut şi sugar; cure scurte la copil); Eritromicină 30—50 mg/kg corp/zi, oral sau 10—20 mg/kg corp/zi i.v. (în recăderi şi reinfectări la scurt timp după prima infecţie); Gentamicină 3—7,5 mg/kg corp/zi (infecţii severe, inclusiv piocianic); Kanamicină 15 mg/kg. corp/zi; Polimixină B 2,5 mg/kg. corp/zi sau *E (Colistin)* 5 mg/kg corp/zi; Tetracicline 25 mg/kg. corp/zi, oral sau 12 mg/kg. corp/zi i.v. (se evită sub vîrsta de 4 ani).
	Acid nalidixic 50 mg/kg. corp/zi (apar rapid tulpini rezistente); Methenaminmandelat (Methenaminum, Urotropină) 50 mg/kg. corp/zi; Nitrofurantoin 5—7 mg/kg. corp/zi; *Septrin* (Biseptol, Bactrim) 6 mg/kg. corp/zi (pentru Trimetoprim); *Sulfizoxazol* 100 mg/kg. corp/zi

TABELUL 93

Indicaţii generale de tratament în infecţia urinară
În absenţa septicemiei, vor fi folosite medicamente care se *excretă* în special prin urină.
Un medicament etichetat „ineficace“ prin antibiogramă poate deveni bactericid şi eficace prin *concentrare* pînă la de 10 × în urină.
Eficacitatea medicamentelor antiinfecţioase *variază cu pH-ul.* Alcalinizarea urinii cu bicarbonat de sodiu (*p*H 7 sau peste 7) măreşte activitatea gentamicinei, cefaloridinei, kanamicinei, eritromicinei, cotrimoxazolului. Acidifierea urinii cu acid ascorbic măreşte activitatea acidului nalidixic, nitrofurantoinului, penicilinelor, metenaminei, novobiocinei.
Absorbţia intestinală este mai bună dacă antibioticele sînt administrate cu o jumătate de oră înainte de mese şi cu 2 ore după mese; excepţie: nitrofurantoinul (poate fi administrat cu alimente). Pentru administrări parenterale trebuie cunoscută stabilitatea antibioticelor în diferite soluţii.

TABELUL 93 (continuare)

Indicaţii generale de tratament în infecţia urinară
La *nou-născut* şi *sugarul mic* (sub 3 luni) planul terapeutic global este similar vîrstelor mai mari dacă infecţia este necomplicată; trebuie evitate însă unele medicamente iar unele doze trebuie ajustate.
Pielonefrita acută se tratează similar infecţiei necomplicate a tractului urinar inferior; după cura de atac se face însă o cură „supresivă" chimioterapică de 3—6 săptămîni, cu doze de 1/2—1/3 din doza de atac.
Dozele vor fi ajustate în caz de *insuficienţă renală*.
În *bacteriuria semnificativă asimptomatică* oportunitatea tratamentului este controversată. Ar fi neindicat pentru a nu strica un echilibru microb-gazdă care este în favoarea gazdei. Este un risc să nu fie iniţiat pentru că prima infecţie diagnosticată nu este totdeauna şi prima infecţie; în acest mod trebuie făcut tratamentul pentru a nu trece pe lîngă o recurenţă asimptomatică a unei infecţii simptomatice anterioare, nediagnosticate.
Anomaliile anatomice şi funcţionale ale tractului urinar care favorizează mai frecvent infecţia urinară sînt: refluxul vezico-ureteral, malformaţiile obstructive şi neobstructive, macro- şi microscopice, litiaza primară şi vezica neurogenă (produce reflux sever şi/sau obstrucţie).
Există tendinţa de *vindecare spontană* a refluxului vezico-ureteral: maturarea porţiunii intramurale a ureterului prin avansarea în vîrstă; reducerea inflamaţiei intravezicale şi ureterului prin chimioterapie. Tratamentul refluxului vezico-ureteral de gradul I şi II se face cu chimioterapie de lungă durată şi „urinat dublu" (s-a obţinut dispariţia refluxului în 75% din cazuri). Chimioterapia se face continuu pînă la dispariţia refluxului, confirmată la 2 cistograme micţionale, efectuate la interval de 1—3 ani (alţi autori recomandă chimioterapie de scurtă durată administrată la fiecare recurenţă).
Se face tratament *preoperator* pentru ca în cursul intervenţiei infecţia să fie stăpînită, şi *postoperator*, continuu cel puţin 12 luni după intervenţie. Bolnavii vor fi dispensarizaţi.

TABELUL 94

Eficacitatea antimicrobiană a medicamentelor folosite în infecţia tractului urinar

Medicament	Acţiune					
	E. coli	Klebsiella	Proteus mirab.	Pseudomonas	Enterococ	Stafilococ
1	2	3	4	5	6	7
Acid nalidixic	+	+	±	—	+	—
Amoxicilin[1]	+	+	±	—	+	—
Ampicilină	+	+	±	—	+	—
Carbenicilin	+	±	+	+		+
Carbenicilin idanyl[2]	+	±	+	+		+
Cefalexin[3], Cefalotin	+	±	+	—	±	+
Gentamicin	+	+	+	+	+	+
Kanamicină	+	+	+	±	—	+

1	2	3	4	5	6	7
Nitrofurantoin	+	+	—	—	±	+
Neoxazol	+	—	+	—	—	+
Tobramicin [4]	+	+	+	+	+	+
Trimetoprim	+	—	±	—	±	±

---

[1] Absorbţie orală mai bună decît a Ampicilinei. Doză: 20—30 mg/kg. corp/zi. la 8 ore interval.

Se administrează oral.

Cefalosporină orală pentru terapie prelungită.

Aminoglicozid; 4 mg/kg. corp/zi. i.m. sau i.v.

TABELUL 95

Schemă de tratament în infecţia acută, necomplicată, a tractului urinar inferior

1. Se efectuează 1—2 uroculturi înainte de iniţierea terapiei.
2. Se ia startul terapiei antibacteriene cu Trimetoprim-sulfametoxazol, Ampicilină sau Acid nalidixic (eventual, cu Neoxazol).
3. Durata tratamentului: 10—14 zile.
4. Controlul bacteriologic (urocultură): după 48—72 ore (pentru verificarea eficacităţii); după 7 zile (pentru verificarea apariţiei rezistenţei microbiene); după 7 zile de la sistarea tratamentului (pentru depistarea recăderilor); la 30 de zile timp de 6 luni, la 2 — 3 luni timp de 2 ani, cel puţin la 6 luni după aceea (pentru depistarea recurenţelor).
5. Examene urologice şi radiologice după cîteva săptămîni de la debut (3 — 5 săptămîni după sterilizarea urinii) pentru descoperirea anomaliilor funcţionale şi/sau anatomice ale tractului urinar (un examen radiologic mai precoce poate înregistra un reflux vezico-ureteral care va dispare după cîteva săptămîni de la vindecarea infecţiei).

TABELUL 96

Schemă de tratament în pielonefrita acută

1. Tratament antiinfecţios cu medicamente bactericide în doză de atac, timp de 10—14 zile (doza va fi ajustată în insuficienţa renală); chimioterapie „supresivă“ (de întreţinere) încă 3—6 săptămîni (nu există un consens general asupra oportunităţii continuării tratamentului „supresiv“).
2. Controlul bacteriologic repetat (ca în infecţia acută necomplicată a tractului urinar inferior).
3. Tratamentul eventual al dereglărilor biochimice de însoţire.

TABELUL 97

Recomandări în administrarea medicamentelor antiinfecţioase în tratamentul infecţiei tractului urinar cu insuficienţă renală

1. Doza uzuală în primele 24 de ore.
2. O jumătate din doza uzuală, fracţionat, la 12—24 ore dacă *clearance*-ul creatininei este sub 10 ml pe min.
3. O jumătate din doza uzuală, dar la 6—12 ore, dacă *clearance*-ul creatininei este peste 10 ml pe min, dar ureea şi creatinina serică sînt crescute.
4. Doza uzuală dacă urea şi creatinina serică sînt normale.

TABELUL 98

Indicaţii de tratament în infecţia tractului urinar asociată cu septicemie la nou-născut

Asocieri medicamentoase:

Ampicilină cu Gentamicină
Ampicilină cu Kanamicină
Eventual, se asociază şi Carbenicilina

Doze raportate la vîrstă:

Ampicilină: sub 7 zile—50 mg/kg. corp/zi, în 2 prize: peste 7 zile — 100 mg/kg. corp/zi, în 3 prize la prematur; 150 mg/kg. corp/zi, în 4 prize la nou-născutul la termen

Gentamicină: sub 7 zile— 5 mg/kg. corp/zi, în 2 prize; peste 7 zile — 7,5 mg/kg. corp/zi, în 2 prize

Kanamicină: 15 mg/kg. corp/zi, în 2 prize

Carbenicilină: Nou-născut sub 2 000 g
sub 7 zile: 100 mg/kg. corp/doză iniţială, apoi 75 mg/kg. corp/doză la fiecare 8 ore;
peste 7 zile: 100 mg/kg. corp/doză la fiecare 6 ore
Nou-născut peste 2 000 g
sub 3 zile: 100 mg/kg. corp/doză iniţială, apoi 75 mg/kg. corp/doză la fiecare 6 ore
peste 3 zile: 100 mg/kg. corp/doză la fiecare 6 ore

Durata tratamentului: încă 5—7 zile după vindecarea clinică; în general greu de stabilit

Alte măsuri: aport caloric şi nutritiv suficient; corecţie hidroelectrolitică şi acidobazică, a colapsului şi, eventual, a C.D.I.; control bacteriologic

TABELUL 99

Medicamente contraindicate în tratamentul infecţiei tractului urinar la nou-născut şi sugarul mai mic de 3 luni

Medicament	Efect nedorit posibil
Acid nalidixic	„Pseudotumor cerebri" (edem cerebral acut)
Cloramfenicol	Interferarea conjugării hepatice; sindrom cenuşiu
Metenamină mandelat (Methenaminum, Urotropină)	Eliberarea formolului în medulara renală

TABELUL 99 (continuare)

Medicament	Efect nedorit posibil
Nitrofurantoin	Inducerea methemoglobinemiei şi hemolizei
Sulfonamide	Interferarea metabolismului bilirubinei; competitive în legarea bilirubinei de albumină; efect antifolic

TABELUL 100

Refluxul vezico-ureteral; clasificare

I. După criterii de timp (moment de apariţie)

1. Primar (congenital)
   - a. Malformaţie
   - b. „Imaturitatea“ segmentului intramural al ureterului
2. Secundar
   - a. Obstrucţie subvezicală sau unilaterală a traectului ureteral
   - b. Vezică neurogenă
   - c. Inflamaţie

II. După nivel

Gradul I: în cursul micţiunii urina refluează pînă în segmentul inferior al ureterului
Gradul II: în cursul micţiunii urina ajunge pînă în bazinet
Gradul III: în cursul micţiunii urina umple bazinetul
Gradul IV: refluxul se asociază cu dilataţia ureterului, bazinetului şi calicelor
Reflux intrarenal: în cursul micţiunii urina pătrunde în parenchimul renal prin canalele colectoare

III. După criterii dinamice

1. Reflux prin presiune înaltă sau activ: apare numai în cursul micţiunii
2. Reflux prin presiune joasă sau pasiv: apare în afara micţiunii

TABELUL 101

Terapia de lungă durată („supresivă“, de întreţinere sau profilactică) în infecţia tractului urinar

Medicamente recomandate:

Biseptol (Septrin) 2 mg/kg. corp/zi în 2 prize
Acid nalidixic 30 mg/kg. corp/zi în 4 prize
Nitrofurantoin 1—2 mg/kg. corp/zi, o dată
Metenamină mandelat (Methenaminum, Urotropină) 50 mg/kg. corp/zi în 3 prize

Medicamente contraindicate:

Sulfonamide (creează rapid tulpini rezistente, cu factor „R“)
Peniciline: pot uşura formarea de protoplaste (forma „L“)
Aminoglicozide (toxicitate renală şi otică)

Durata:

3—6 săptămîni în pielonefrite acute
12 luni, postoperator
Luni sau ani, în caz de reflux vezico-ureteral
Indefinit în caz de anomalie inoperabilă sau vezică neurogenă

TABELUL 102

Recomandări ajutătoare, nespecifice în infecţia tractului urinar

1. Igienă perineală corectă; evitarea vehiculării germenilor spre uretră
2. Micţiuni voluntare frecvente; evitarea creşterii tensiunii pereţilor vezicali
3. Urinat dublu sau triplu, la 2 minute interval, mai ales seara, la culcare (eliminarea reziduului)
4. Administrarea suplimentară de lichide (stimulează diureza şi reduce hipertonia medulară)
5. Tratamentul constipaţiei (pentru evitarea distorsionării vezicii)
6. Evitarea iritaţiilor locale (prin detergenţi de baie, de exemplu)

INSUFICIENŢA RENALĂ ACUTĂ

Definiţie. Insuficienţa renală acută este un sindrom clinic complex care rezultă din reducerea sau sistarea acută (bruscă) a funcţiei renale, şi care persistă şi după înlăturarea cauzei aparente [1]. Se poate manifesta ca un fenomen tranzitoriu, în trei circumstanţe: independent de altă afecţiune renală, ca parte componentă a unei boli renale primare (glomerulonefrita acută poststreptococică, de exemplu); ca implicare renală într-o boală sistemică (LED, de exemplu). În ciuda similitudinilor clinice, fiziopatologia şi istoria naturală sînt diferite în fiecare circumstanţă. Insuficienţa renală acută are trei caractere definitorii: oligurie (mai puţin de 180 ml urină/m^2/zi) sau anurie; tulburări electrolitice [2] şi acidobazice [3]; perturbarea excreţiei unor substanţe (azot ureic, creatinină, fosfaţi). Astfel, insuficienţa renală acută mai poate fi definită ca scăderea bruscă şi severă a volumului urinar [4], asociată cu dereglări electrolitice importante şi retenţie azotată.

Etiologie. Incidenţa este mare la nou-născut şi sugarul mic, dacă ne referim la *vîrstă*, şi în cursul diareelor infecţioase cu deshidratare, în bronhopneumonie, septicemie, intoxicaţii, reacţii anafilactice şi traumatisme (dacă ne referim la *cauze*). Nu există predominanţă de sex. Multitudinea *cauzelor* sugerează necesitatea grupării după anumite criterii. În funcţie de tipul patogenic de insuficienţă renală pe care îl determină, acestea pot fi grupate în: cauze care produc insuficienţă *prerenală*, cauze care produc insuficienţă *renală* propriu-zisă şi cauze care produc insuficienţă *postrenală* (v. tabelul 103).

Patofiziologie. Oliguria şi creşterea azotului ureic sanguin atestă reducerea severă a ratei de filtrare glomerulară. Concomitent există vasoconstricţie renală; reducerea semnificativă a debitului sanguin renal (cu aproximativ 25%) a fost constant semnalată. Consecutiv reducerii debitului sanguin renal şi a consumului de oxigen scade reabsorbţia sodiului în tubul proximal şi — drept consecinţă — concentraţia sodiului în lichidul tubular distal este crescută. Încărcătura mare cu sodiu care ajunge la nivelul maculei densa este probabil responsabilă de nivelul crescut al activităţii reninei plasmatice, demonstrat în faza precoce a insuficienţei renale acute. Angiotensina II provenită din conversia reninei induce vasoconstricţia arteriolei aferente şi, consecutiv, reducerea ratei

---

[1] Este o alterare bruscă şi severă a funcţiei renale, cu perturbarea homeostaziei normale a lichidelor organismului.

[2] În special, *hiperkaliemie*.

[3] *Acidoză metabolică*.

[4] În unele cazuri simptomul iniţial poate fi poliuria severă care maschează cîtva timp incapacitatea rinichilor de a conserva constanţa mediului intern. Oricum, în insuficienţa renală acută, pierderea abilităţii rinichilor de a regla volumul urinar şi compoziţia urinii în concordanţă cu „interesele" organismului este flagrantă.

TABELUL 103

Cauzele insuficienţei renale acute (clasificare patogenică)

I. Cauze care produc insuficienţă prerenală
   1. Prin insuficienţă circulatorie
      a) Diaree infecţioasă cu deshidratare acută
      b) Şoc
      c) Hemoragie
      d) Sindrom nefrotic cu hipovolemie
      e) Acidoză diabetică
      f) Arsuri
   2. Prin ocluzie vasculară renală (arterială sau venoasă)
      a) Microangiopatie renală cu necroză corticală: sindrom hemolitic uremic
      b) Tromboza venei renale: deshidratare, septicemie, nou-născut din mamă diabetică, boală congenitală cianogenă de inimă

II. Cauze care produc insuficienţă renală
   1. Boli renale şi vasculare
      a) Glomerulonefrite: acută poststreptococică, nefrita de *shunt*, nefrita din purpura anafilactoidă, glomerulonefrita proliferativă cu semilune, glomerulonefrita membranoproliferativă, glomerulonefrita din endocardita bacteriană subacută
      b) Pielonefrita (infecţie bacteriană renală)
      c) Nefrită interstiţială acută
      d) Sindrom hemolitic-uremic
      e) Poliarterită
      f) Insuficienţă renală cronică în faza acută
   2. Ischemie corticală
      a) Hemoragie, şoc, hipotensiune (tubulorexis, necroză corticală sau papilară)
      b) Traumatisme, arsuri
      c) Hipoxie neonatală
   3. Nefrotoxice
      a) Intoxicaţii: glicol-dietilen (etilen-glicol), mercur, tetraclorură de carbon, bismut, aur
      b) Medicamente: Kanamicină, Polimixină, Colistin, Meticilină, sulfonamide, salicilaţi, edetat disodic
   4. Transfuzii cu sînge incompatibil
   5. „Dezordini" iatrogene
      a) Nefrectomie pe rinichi solitar
      b) Angiografie renală
      c) Pielografie retrogradă
   6. Infecţii severe
   7. Inec (în apă dulce, în special)

III. Cauze care produc insuficienţă postrenală
   1. Nefropatie obstructivă
      a) Cristale de sulfamide
      b) Cristale de acid uric
      c) Calculi
      d) Ureterocel
   2. Traumatisme ale sistemului colector

filtrării glomerulare care previne pierderea ulterioară de sodiu urinar. Acesta este un mecanism compensator. Faza diuretică este precedată de creşterea ratei de filtrare şi scăderea reninei plasmatice. Obstrucţia tubulară secundară edemului interstiţial sau prezenţei cilindrilor intratubulari nu are rol primar în producerea insuficienţei renale acute dar o poate agrava. Rolul coagulării intravasculare diseminate este evident în formele septice şi, în unele circumstanţe, această tulburare poate contribui la producerea necrozei corticale bilaterale.

Deoarece deshidratarea secundară diareei acute pare să fie cel mai important factor de insuficienţă renală acută la cele mai mici vîrste este important să fie definite eventualele deosebiri între aceasta şi insuficienţa renală acută propriu-zisă. Comparîndu-se semnele clinice şi referinţele de laborator la sugarii cu oligurie funcţională secundară deshidratării acute, cu cele ale sugarilor cu oligurie secundară insuficienţei renale acute nu s-au găsit diferenţe statistic semnificative în ceea ce priveşte durata şi amploarea oliguriei, hiperpneea, semnele neurologice, nivelul azotului ureic sanguin, valorile serice ale CO_2, *p*H, sodiului şi potasiului, densitatea şi *p*H-ul urinei. Diferite sînt raportul dintre ureea urinară şi ureea plasmatică (U/P) şi raportul osmolarităţii. În insuficienţa renală acută, U/P este sub 4,8 pentru raportul ureei şi sub 1,3 pentru raportul osmolarităţii; în oliguria funcţională din deshidratări, aceste raporturi sînt mult superioare. Un al doilea element de diferenţiere este testul la Mannitol. Administrînd i.v. Mannitol 12,5% o cantitate de 60 ml/m^2 (7,5 g Mannitol) sau cantităţi similare din soluţia 10% nu se obţine o cantitate de urină mai mare de 12 ml/m^2/oră în timp de o oră după injecţie (test negativ), dacă este vorba de insuficienţă renală acută[1]. Oliguria secundară unei balanţe negative a apei se caracterizează prin: test pozitiv la Mannitol[2]; valori ridicate ale raportului U/P al ureei şi osmolarităţii[3]; recuperare clinică şi biochimică rapidă după terapia cu lichide. La nou-născuţi şi malnutriţi sever, testul cu Mannitol şi raportul U/P al ureei sînt mai fidele pentru diagnosticul diferenţial între insuficienţa renală şi oliguria prin deshidratare acută secundară diareei, decît raportul U/P al osmolarităţii. Folosirea combinată a celor 3 teste este, de asemenea, mai fidelă pentru diagnosticul de insuficienţă renală decît soluţiile hipotone diuretice administrate i.v. Pot fi folosite şi alte teste: administrarea i.v. de furosemid sau acid etacrinic[4]; determinarea secvenţială a modelelor de apă liberă[5]; excreţia fracţionată a sodiului filtrat[6].

În insuficienţa renală acută *oliguria* poate fi de cauză prerenală, intrinsecrenală sau postrenală. Forma *prerenală* este consecinţa reducerii volumului plasmatic efectiv şi, consecutiv, a volumului urinar, cu retenţie de „deşeuri" de meta-

---

[1] Vezica urinară va fi cateterizată pentru a se măsura exact volumul de urină.

[2] Prin excepţie, testul poate fi negativ în absenţa insuficienţei renale la bolnavi cu deshidratare extremă.

[3] Raportul U/P al osmolarităţii poate avea valori sub 1.3 în absenţa insuficienţei renale, dacă bolnavul a primit tratament cu lichide hipotone.

[4] Instrumente nesigure de diagnostic; măresc totuşi debitul urinar în oliguria funcţională.

[5] *Clearance*-ul apei libere determinat secvenţial, combină măsurarea orară a volumului urinar cu raportul U/P al osmolarităţii şi reflectă pierderea precoce a capacităţii renale de concentrare la debutul insuficienţei renale.

[6] Această determinare defineşte modul distinct de „tratare" tubulară a sodiului în oliguria funcţională şi insuficienţa renală acută. Acest indice se calculează împărţind raportul U/P al sodiului la raraportul U/P al creatininei şi înmulţind cu 100. Valorile sînt subunitare în oliguria funcţională şi mai mari de 3 în insuficienţa renală acută. Testul măsoară direct modificările fiziopatologice de bază din insuficienţa renală: reducerea ratei filtrării glomerulare şi scăderea reabsorbţiei sodiului în tubul proximal.

SCHEMA 104

Schemă de producere a insuficienţei prerenale

Hipovolemie →hipotensiune → flux sanguin renal scăzut [1] →
„căderea"VFG[2] → scăderea volumului urinar →tulburări biochimice urinare (sodiu urinar scăzut, uree urinară crescută)
→ insuficienţă renală adevărată [3]

---

[1] Perfuzie sanguină renală alterată; insuficienţă circulatorie renală

[2] Insuficienţă prerenală

[3] Dacă durata scăderii regimului circulator se prelungeşte şi sarcina de produşi de distrugere tisulară sau de metabolism prezentaţi pentru excreţie creşte, survin modificările biochimice ale insuficienţei renale propriu-zise.

bolism. Nu există leziuni renale precedente sau iniţiale. Concentraţia urinară a sodiului este scăzută (obişnuit mai mică de 20 mEq/l); concentraţia ureei şi osmolaritatea sînt crescute (v. schema104). Cele mai frecvente cauze de insuficienţă prerenală sînt deshidratarea, hemoragiile, arsurile şi traumatismele. După corectarea tulburării prerenale volumul urinar creşte dar dacă contracţia volumului intravascular este severă şi prelungită rezultă leziuni renale structurale şi insuficienţă renală intrinsecă. Forma *intrinsec-renală* (insuficienţa renală acută adevărată) există în leziuni renale iniţiale. Dacă principalul sediu al leziunilor este tubul renal, concentraţia urinară a sodiului este adesea crescută (50—100 mEq/l) iar dacă predomină glomerular, funcţia tubulară fiind intactă, este de aşteptat o concentraţie urinară a sodiului mai mică de 40 mEq/l. Bolnavul este intens oliguric sau anuric, dar o formă neoligurică poate surveni după arsuri, traumatisme sau anestezice. Cauza oliguriei, în această formă este reducerea ratei filtrării glomerulare în caz de leziune glomerulară severă. Dacă predomină alterări la nivelul tubului renal pot interveni: obstruarea lumenului tubular, edemul interstiţial, retrodifuziunea filtratului prin epiteliul tubular lezat şi/sau redistribuirea fluxului sanguin renal (este redus selectiv şi difuz fluxul sanguin cortical; acest proces ar putea fi mediat de sistemul renină-angiotensină; au fost demonstrate nivele ridicate de renină circulantă). Este probabil că în producerea unei anurii complete intervin combinat cele 3 mecanisme: scăderea fluxului sanguin, obstrucţia tubulară cu reducerea consecutivă a presiunii efective de filtrare şi retrodifuziunea din interstiţiul renal prin celule tubulare alterate sau membrane bazale denudate [1]. În formele clasice, tubulare, evoluţia decurge în 3 stadii: oligoanuric, diuretic şi de convalescenţă (această evoluţie secvenţială poate lipsi la copii). *Forma postrenală* este consecinţa obstruării fluxului urinar la un anumit nivel al sistemului colector (pielocaliceal, ureteral etc.) [2]. Obstrucţia poate fi acută sau cronică, uni- sau bilaterală, parţială sau totală. Obstrucţia bilaterală acută şi completă antrenează anurie completă; sistează filtrarea glomerulară efectivă [3]. Obstrucţia cronică incompletă afectează sistemul colector (dilatarea şi modificarea lungimii şi traectului), făcînd să scadă viteza filtrării şi deteriorînd lent şi parţial reversibil funcţia renală. Obstrucţia unilaterală, parţială sau completă poate produce dureri abdominale colicative sau este asimptomatică. Obstrucţiile sînt adesea detectate prin infecţiile urinare pe care le favorizează fără să se asocieze cu semne de insuficienţă renală. Chiar dacă obstrucţia completă persistă săptămîni, revenirea funcţiei renale după înlăturarea acesteia este în general mai bună decît ne-am aştepta (infecţia îngreuiează însă acest proces). După înlăturarea obstrucţiei cronice se poate produce o diureză crescută (uneori masivă), postobstructivă, de sodiu şi apă care fuseseră reţinute în faza obstructivă [1].

---

[1] Ipoteza că anuria rezultă exclusiv din blocaj tubular sau din retrodifuziunea filtratului prin pereţii tubulari alteraţi nu este plauzibilă pentru că funcţia renală se poate normaliza în 10—14 zile (interval prea scurt pentru regenerarea tubulară).

[2] Boala urinară obstructivă.

[3] Explicaţie: creşte presiunea în spaţiul Bowman pînă aproape de valorile presiunii intracapilare; se produc ajustări vasculare intrarenale care şuntează circulaţia în glomeruli.

Manifestări clinice şi de laborator. Unele semne sau simptome sînt manifestări ale *cauzei primare:* deshidratare [2] ca rezultat al diareei şi/sau vărsăturilor, şoc endotoxinic, traumatism, hemoliză, septicemie, intoxicaţie, hemoragie, boală urinară obstructivă şi/sau infecţie urinară, boală renală acută [3] (cu sau fără hipertensiune, congestie circulatorie, insuficienţă cardiacă congestivă, encefalopatie hipertensivă [4]) sau boală renală cronică preexistentă. Aceste manifestări (precipitante sau asociate) maschează adesea modelul clinic propriu-zis al insuficienţei renale. A doua categorie de manifestări sînt *specifice de insuficienţă renală acută* fiind generate de leziunea anatomică sau funcţională renală sau de tulburările homeostatice pe care le generează. Cel mai specific legate de insuficienţa renală acută sînt oliguria (şi mai puţin frecvent, anuria) — cel mai obişnuit semn [5]; edemele uşoare sau scleredemul generalizat secundar incretei de sodiu în exces faţă de capacitatea excretorie renală.

Faza oligurică durează obişnuit, în medie 5 zile. Pot fi notate acidoza metabolică şi alte alterări metabolice uremice, cu hiperpnee, opistotonus, convulsii şi comă. La debut azotul ureic sanguin şi creatinina serică pot avea nivele crescute. De cele mai multe ori nu există modificări semnificative ale numărului de hematii şi leucocite; anemia şi leucocitoza sînt prezente în cazurile asociate cu sindromul hemolitic-uremic sau cu tromboza venei renale. Nivelul sodiului seric este variabil. Poate traduce fie o tulburare anterioară (de exemplu, deshidratare hipernatremică secundară diareei acute), fie o tulburare iatrogenă (hiponatremia secundară supraîncărcării cu apă, de exemplu). De obicei există hiponatremie [6]. Nivelul potasiului seric poate fi iniţial scăzut (prin pierderi previzibile) dar după aproximativ 2—3 zile, timp în care rata filtrării glomerulare este marcat scăzută, există hiperpotasemie cu tulburări ECG corespunzătoare [7]. Una dintre cele mai precoce şi mai izbitoare modificări de laborator este scăderea nivelului CO_2 seric total şi a *p*H-ului sanguin, însoţite de valori crescute ale clorului seric [1]. Tabloul biochimic sanguin este completat de creşterea nivelului ureei sanguine, creatininei şi acidului uric, hiperfosfatemie şi hipocalcemie. Densitatea urinii este de 1 010 sau mai puţin iar a *p*H-ului urinar de peste 6. Azotul ureic urinar şi excreţia de creatinină sînt obişnuit reduse. În unele cazuri (tulburări tubulare) este notată excreţia crescută de sodiu, în altele (insuficienţă prerenală, boală glomerulară) sodiul urinar este scăzut. Pot fi prezente dar moderate proteinuria precum şi prezenţa de hematii, celule tubulare şi cilindrii hialini în urină. Examenele radiologice pot releva cardiomegalie, congestie pulmonară iar urografia, calculi radio-opaci, rinichi măriţi sau rinichi „smochiniţi".

---

[1] Poate fi însă determinată şi de alterarea mecanismului tubular de reabsorbţie tubulară a apei şi sodiului, realizînd un diabet insipid nefrogen.

[2] Pînă la starea de şoc hipovolemic.

[3] Glomerulonefrită acută poststreptococică.

[4] Convulsii.

[5] Limita inferioară a producţiei normale de urină la copil este de 180—250 ml/m²/zi. Anuria completă este rară (cu excepţia bolii obstructive). În formele parenchimatoase se excretă mai puţin de 50 ml/zi. La copiii cu boală renală preexistentă rareori se poate întîlni insuficienţă renală acută fără oligurie. Poliuria este ocazională (semnalată după anestezie cu metoxifluran sau arsuri severe).

[6] Hiponatremie de diluţie, iatrogenă, prin terapie cu lichide administrate parenteral sau prin incretă exagerată. Increta de apă trebuie drastic redusă pentru evitarea hiperhidratării. Corectarea hiponatremiei prin administrarea de soluţii saline (izo- sau hipertone) poate antrena producerea de edeme, hipertensiune, convulsii, insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar.

[7] Rata eliberării potasiului din celule este exagerată de post, acidoză metabolică, traumatisme, stări de stress, infecţii severe care stimulează eliberarea de corticosteroizi. Nivelele cardiotoxice ale potasiului seric sînt atinse în 1—2 zile în traumatisme şi 7—10 zile în formele „medicale" de insuficienţă renală acută. Aceste nivele sînt astfel traduse ECG: reacţii uşoare (unde T înalte, ascuţite); moderate (P—R prelungit cu P turtit, complexe QRS lărgite, amplitudine crescută sau ascuţirea undelor T); severe (lărgirea şi mai accentuată a complexelor QRS, dispariţia intervalului ST în ramura ascendentă a undei T).

Sfîrşitul fazei oligurice este marcat de creşterea volumului urinar şi a excreţiei de azot ureic, sodiu, clor şi potasiu.

Urmează faza diuretică cu durată similară perioadei oligurice. Se caracterizează prin depleţie de apă şi sare; sînt obişnuite alcaloza, hipopotasemia, hipocalcemia şi anemia. Faza diuretică poate fi prelungită printr-o incretă excesivă de apă.

Revenirea la normal a funcţiilor tubulare se face într-un interval de timp variabil. Mecanismele de reglare sînt labile în acest stadiu final aşa încît pierderi extrarenale mici de apă pot duce la un dezechilibru sever.

Diagnostic pozitiv şi diferenţial. Diagnosticul se bazează în primul rînd pe existenţa anuriei sau oliguriei (volum urinar sub 180 $ml/m^2/zi$). Bolnavul este prezentat pentru că nu a urinat de 12—24 de ore. Se va stabili mai întîi dacă informaţia este corectă, se va face diferenţierea de retenţie de urină şi vor fi rememorate evenimentele care au precedat această stare. În continuare este necesar să se stabilească dacă insuficienţa este prerenală, renal-intrinsecă sau postrenală. Prezenţa deshidratării, şocului, insuficienţei cardiace congestive, creşterii presiunii venoase, scăderii concentraţiei sodiului urinar sub 20 mEq/l şi osmolarităţii ridicate a urinii sugerează o cauză prerenală. Cea mai obişnuită cauză fiind depleţia volumului extracelular (deshidratarea), se va institui o rehidratare rapidă cu 20 ml/kg. corp soluţie izotonică (Ringer-lactat sau salină simplă) sau semiizotonă, i.v., în 30—60 de minute. Dacă nu apare flux urinar se cateterizează vezica şi se face testul cu Mannitol [2]. Dacă nu există leziune parenchimatoasă severă, bolnavul va începe să urineze. Dacă nu apare urină nu se va repeta testul. Dacă răspunsul este pozitiv se va continua rehidratarea. În tot acest timp nu se va administra potasiu. Aşa cum s-a mai arătat, există şi alte criterii de diferenţiere. În insuficienţa prerenală concentraţia sodiului urinar este în general scăzută sub 20 mEq/l şi densitatea urinii este mare (1 020 sau mai mult). În insuficienţa renală parenchimatoasă concentraţia sodiului urinar este mare (60 mEq/l) şi densitatea este mică (1 012—1 018, sau mai puţin). Raportul dintre concentraţia urinară şi plasmatică a ureei este peste 40 în insuficienţa prerenală [3] şi sub 10 în insuficienţa renală parenchimatoasă [4]. Insuficienţa postrenală prin obstrucţia ambelor sisteme colectoare, proximal vezicii va fi investigată prin radiografie abdominală „pe gol" (obstrucţie prin calculi), cistoscopie, uretrocistografie micţională, cateterizare ureterală retrogradă. Pentru formele renale vor fi căutate glomerulonefrita, administrarea de medicamente, toxicele, reacţiile transfuzionale, infecţiile, şocul. Scintigrafia şi biopsia renală (după cîteva zile) pot fi luate în considerare în unele cazuri.

---

[1] Aceste modificări indică o capacitate redusă de reglare a echilibrului acido-bazic, soldată cu acidoză metabolică.

[2] După tehnica anterior descrisă, sau 1 g din sol. 25% pe kg. corp, în 10—20 minute (alţi autori recomandă 0.2 g/kg. corp în 20—30 minute).

[3] Normal la adult: 60.

[4] Între 5 şi 10 sau, chiar mai puţin de 5 în unele determinări.

Tratament. Profilactic se va face o hidratare intravenoasă promptă şi adecvată în caz de diaree acută cu deshidratare severă, şoc sau arsuri. Vor fi evitate reacţiile hemolitice posttransfuzionale (în special, la politransfuzaţi), suplimentîndu-se administrarea de lichide (intravenos, dacă reacţiile sînt iminente). Medicamentele nefrotoxice vor fi folosite cu precauţie sau evitate, mai ales dacă există afectare renală precedentă. Bolnavii cu leucemie sau limfom, trataţi cu antineoplazice şi raze X vor primi allopurinol pentru interferarea hiperuricemiei. *Odată declanşată* insuficienţa renală acută, bolnavul va fi internat într-o secţie de terapie intensivă şi monitorizat: greutatea corporală măsurată la aceeaşi oră şi volumul urinar (în primul rînd); ionograma, echilibrul acido-bazic, ECG, tensiunea arterială,creatinina serică, hematocritul. Se va face evaluarea clinică iniţială şi completă, efectuîndu-se şi celelalte analize de laborator şi paraclinice. Vor fi întreprinse acţiuni perseverente de stabilire a cauzei (începînd cu anamneza). La nevoie, pentru excluderea obstrucţiei joase, vezica va fi cateterizată. Se va face testul la hidratare (20 ml/kg. corp) şi apoi testul la Mannitol [1]. Dacă starea de hidratare este bună şi — în plus — există congestie circulatorie, se administrează Furosemid 1—2 mg/kg. corp. Răspunsul diuretic este aşteptat în 2 ore dacă insuficienţa este prerenală sau renală potenţial reversibilă [2]. În continuare, tratamentul vizează principalele perturbări.

Deshidratarea şi şocul; aportul de lichide şi electroliţi; nevoile energetice. Hipovolemia va fi corectată de urgenţă indiferent de cauză (pierdere de apă, sînge sau plasmă) prin perfuzarea rapidă[3] a 20 ml/kg. corp (aproximativ 450 ml/m^2) de plasmă, *plasma-expander,* o soluţie glucozată-salină sau soluţie Ringer-lactat. Se face în continuare rehidratarea după regulile obişnuite (vezi Sindromul de deshidratare acută). Balanţa apei, electroliţilor şi caloriilor trebuie menţinută cu grijă pentru că rinichii nu funcţionează corespunzător. Aportul exogen de apă nu va depăşi cantitatea indispensabilă pentru menţinerea balanţei. Vor fi calculate în acest scop pierderile evaluabile (urină, vărsături, fecale) iar pierderile insensibile vor fi calculate din rata metabolică (45 ml apă la 100 de calorii consumate). În practică pierderile insensibile de apă sînt calculate după formula:

(Gr. corporală iniţială [4] + increta de apă) [5] — (Gr. corporală finală [6] + excreta măsurată de apă [7]) = pierderi insensibile [8]

Valoarea obţinută se adaugă excreţiei măsurate şi se administrează bolnavului în următoarele 6 ore, după care calculul se repetă[1]. Necesităţile calorice nu pot fi asigurate în faza oligurică. Se folosesc soluţii de glucoză (maximum 15% dacă este folosită o venă periferică, 30—50% dacă este cateterizată o venă centrală). În acest mod sînt furnizate numai 25—30% din caloriile necesare. Aportul va fi suplimentat, dacă bolnavul tolerează, cu cubuleţe de unt sau bomboane tari (zahăr „candel"). În faza oligurică nu se administrează potasiu, sodiu şi clor (cu excepţia cazurilor în care există pierderi extrarenale). În faza diuretică, administrarea dirijată[2] a acestor electroliţi devine indispensabilă. Lichidele şi glucoza vor fi administrate şi oral, dacă este posibil.

---

[1] Doza de Mannitol, variabil recomandată: 0.2—0.5—1 g/kg. corp sau 7.5 g/m^2 din sol. 25% sau 12.5% (pentru soluţiile 10 şi 20% se vor calcula dozele). Nu va fi depăşită doza de 25 g Mannitol.

[2] Folosirea diureticelor potente în insuficienţa renală acută este controversată; pot transforma insuficienţa severă într-o formă mai uşoară; pot însă să o agraveze mai ales dacă sînt folosite concomitent antibiotice nefrotoxice.

[3] În 15—45 minute.

[4] În momentul cînd începe determinarea (momentul zero).

[5] Cantitatea tuturor lichidelor administrate, indiferent de cale, pe toată perioada determinării (de exemplu, 6 ore).

[6] La sfîrşitul perioadei în care se face balanţa (de exemplu, după 6 ore).

[7] Greutatea apei pierdute prin urină, vărsături, scaune pe perioada 0—6 ore.

[8] Pierderile de apă insensibilă reprezintă aproximativ 300—400 ml/m^2/zi.

Hiperpotasemia reprezintă tulburarea care ameninţă cel mai imediat viaţa[3]. Vor fi monitorizate efectele toxice ale excesului de potasiu extracelular prin determinări serice şi ECG zilnice (concentraţii de peste 6—7 mEq/l furnizează îngrijorări şi au indicaţii terapeutice; concentraţii de peste 8 mEq/l reprezintă urgenţă medicală). Toate lichidele (şi, eventual, alimentele) vor fi lipsite de potasiu. La valori ale potasiului seric de aproximativ 6,5 mEq/l se va începe tratamentul cu răşini schimbătoare de ioni (polistiren sodium sulfonat sau Kayexalate) în doză de 1 g/kg. corp. Se administrează de preferinţă sub formă de clismă (10—20 g în 50—70 ml sorbitol 70% sau în apă) de 3—4 ori pe zi. Se poate administra şi oral (5—10 g răşină într-un mic volum de apă sau sirop aromat; se administrează de 3—4 ori pe zi). Dacă nivelul potasiului seric este mai mare sau apar modificări ECG se recomandă separat sau secvenţial: perfuzie rapidă (5—10 minute) cu bicarbonat de sodiu 3 mEq/kg corp[4]; injectarea i.v. în 5—10 minute a unei soluţii de calciu gluconic 10% (antagonist al potasiului mai puţin eficace decît bicarbonatul de sodiu); perfuzie rapidă cu glucoză 0,50 g/kg corp/oră, soluţie 20—25%, timp de 12 ore, cu adaos de 0,3 u. insulină pentru 1 g glucoză[5]. Aceste 3 metode oferă protecţie la efectele toxice ale potasiului cel mult cîteva ore. În acest timp va fi pregătită dializa peritoneală sau hemodializa care sînt mai eficace.

Acidoza metabolică[6] este greu de tratat medical. Măsurile generale includ corecţia stării catabolice prin tratamentul şocului, infecţiei şi anoxiei şi prin aport caloric adecvat (un minim de 300 calorii/m^2/zi, sub formă de hidrocarbonate sau grăsimi este necesar pentru minimalizarea catabolismului endogen). Abordarea specifică a acidozei metabolice se face cu soluţii molare de bicarbonat de sodiu diluate în prealabil 1 : 2 sau 1 : 3 (soluţia molară modifică rapid osmolaritatea plasmei). Tratamentul acidozei metabolice cu bicarbonat de sodiu este însă riscant din cauza conţinutului în sodiu (poate accentua edemele şi hipertensiunea). Odată cu ameliorarea funcţiei renale pot fi administrate proteine de valoare ridicată (administrarea de aminoacizi şi glucoză i.v. menţine o stare anabolică şi grăbeşte vindecarea). Dializa reprezintă tratamentul de elecţie al acidozei.

Hiperhidratarea şi expansiunea lichidului extracelular survin ca urmare a incretei excesive de apă şi sodiu. Pot duce la insuficienţă cardiacă cu edem pulmonar sau hipertensiune intracraniană şi convulsii. Se vor face în scop terapeutic restricţii adecvate de apă şi sodiu. Cel mai eficace tratament, în orice circumstanţă, este dializa peritoneală cu lichide hipertonice, sau hemodializa.

---

[1] Este o metodă suprasimplificată. Poate duce la supraîncărcare deoarece nu se ţine seama de apa provenită din oxidări şi cea preformată. De asemenea, trebuie să se ţină seama de reducerea greutăţii corpului din următoarele zile. O reducere zilnică de aproximativ 10 g/100 calorii este mai convenabilă.

[2] Terapia dirijată presupune determinarea repetată a electroliţilor serici, azotului ureic sanguin, creatininei serice, *p*H-ului, CO_2 şi hematocritului.

[3] În special cînd este asociată cu necroză tisulară şi hemoragie gastrointestinală; poate antrena stop cardiac şi moarte fulgerătoare.

[4] Alcalinizarea reduce hiperpotasemia; ionul de sodiu este antagonist potasiului în ceea ce priveşte efectul toxic asupra miocardului. Reprezintă cel mai valoros tratament de urgenţă.

[5] Alţi autori recomandă 1 ml/kg. corp soluţie 50% cu 1 u. i. insulină ordinară.

[6] Poate apărea precoce, în faza oligurică.

Hipertensiunea arterială este infrecventă, fiind obişnuit consecinţa expansiunii compartimentului hidric intravascular. Se tratează prin restricţie de lichide, prin hemodializă sau dializă peritoneală (reduc lichidele extracelulare) sau prin hipotensoare (Hidralazină 0,3—0,5 mg/kg. corp sau Alfa-metildopa 6—20 mg/kg. corp i.v., în 10 minute).

Convulsiile şi coma pot rezulta din hipertensiune arterială, acidoză, hiponatremie sau hipocalcemie. Se recomandă perfuzii cu gluconat de calciu 50 mg/kg. corp/oră (întrucît hipocalcemia este dintre cele mai frecvente cauze de convulsii) şi dializă (în celelalte circumstanţe).

Infecţia [1] va fi tratată cu medicamente antiinfecţioase adecvate (după antibiogramă). Dozele vor fi ajustate în concordanţă cu starea funcţională a rinichilor, mai ales dacă sînt folosite antibiotice potenţial nefrotoxice (aminoglicozide, de exemplu). Terapia profilactică cu antibiotice nu este indicată.

Corticosteroizii nu sînt indicaţi în tratamentul insuficienţei renale acute; nu au efect în scurtarea evoluţiei bolii, pot agrava azotemia şi hiperpotasemia prin efect catabolic; pot induce sau agrava hipertensiunea.

Dializa (peritoneală sau hemodializa) este absolut indicată dacă oliguria este rezistentă la terapia cu lichide şi Mannitol şi se asociază cu: nivel al azotului ureic sanguin peste 150 mg/dl; acidoză metabolică severă (bicarbonat seric sub 12 mEq/l); nivel al potasiului seric peste 7—8 mEq/l sau efecte toxice evidenţiabile ECG şi necontrolate cu răşini; sindrom clinic uremic (greţuri, vărsături, ameţeli, evoluţie spre comă); supraîncărcare circulatorie, hipertensiune arterială, congestie circulatorie, edem pulmonar sau altă evidenţă de insuficienţă cardiacă [2]. Dializa peritoneală este contraindicată în caz de infecţii intraabdominale, abdomen chirurgical, perforaţii intestinale, aderenţe, sîngerări. În aceste cazuri, sau dacă dializa peritoneală nu are succes, se practică hemodializa. Rata mortalităţii (încă foarte ridicată în insuficienţa renală acută, în special la vîrsta pediatrică) este semnificativ mai scăzută la bolnavii la care se practică dializă şi la cei la care tratamentul conservator este instituit în primele 72 de ore. Pentru dializa peritoneală se folosesc soluţii încălzite la 37°, în cantitate de 30—50 ml/kg. corp instilate prin forţa gravităţii, pe cateter, în cavitatea abdominală, în 45—60 de minute. După aceea, lichidul este extras şi se repetă operaţia de mai multe ori în 12—24 de ore. Compoziţia chimică a soluţiei este similară plasmei minus potasiul care lipseşte. Se adaugă soluţie de glucoză 1,5%, care împiedică reabsorbţia lichidului în sistemul circulator. După 4—6 cicluri, în funcţie de nivelul potasiului seric, se adaugă în soluţie şi potasiu 4 mEq/l. Dacă este necesară înlăturarea unui exces hidric din circulaţie, soluţia de glucoză adăugată dializatului va fi de 4,5—7% (edemul pulmonar beneficiază de această metodă).

Tratamentul cu aminoacizi (AA) esenţiali (amestec de L-AA puri, esenţiali, plus soluţie de fructoză foarte concentrată, administrat într-o venă centrală) este superior administrării exclusive de fructoză hipertonă, rata de supravieţuire fiind mai mare.

---

[1] Este responsabilă de o treime din decese la bolnavii cu insuficienţă renală acută. Hiperpotasemia persistentă, neexplicată poate fi determinată de infecţii. Se vor face examene bacteriologice din sînge sau alte produse biologice, examene radiologice şi alte investigaţii.

[2] Tratamentul medical, conservator poate da rezultate bune dacă este iniţiat precoce dar dializa este oricum mai eficace în prezenţa complicaţiilor (hiperhidratare, acidoză, hiperpotasemie, hipertensiune arterială, convulsii, edem pulmonar, infecţii).

Evoluție. Clasic (necroza tubulară), durata fazei oligurice este de 10—14 zile sau mai puțin, în cazuri ușoare. Primul semn de evoluție favorabilă este creșterea „modestă" zilnică a debitului urinar. Începe astfel faza diuretică (poliurică) în care urina în cantitate mare este neconcentrată, izostenurică, bogată în sodiu și cu conținut de leucocite, celule epiteliale și mulți cilindri. Restricțiile dietetice și increta de lichide vor fi ridicate în cursul fazei diuretice. Trebuie asigurată înlocuirea pierderilor măsurate de lichide și electroliți. Nivelul azotului ureic sanguin poate continua să crească 1—2 zile după începerea diurezei pentru că volumul total al apei din organism se reduce și normalizarea filtrării renale este mai lentă. Apariția fazei diuretice nu este constantă în evoluția insuficienței renale acute. În perioada de ameliorare a bolii glomerulare severe tubii au abilitatea de a răspunde la mecanismele homeostatice fiziclogice și poate să nu apară o pierdere urinară excesivă de apă și electroliți. În aceste cazuri diureza reprezintă exclusiv excreția de apă și electroliți acumulați în faza oligurică. În formele cu leziuni tubulare diureza este marcată odată cu ameliorarea funcției tubulare (epiteliul tubular anterior lezat și în curs de regenerare este inabil de a răspunde la stimulii normali care reglează excreția apei, sodiului și potasiului; apare o depleție importantă prin pierderi urinare). Faza diuretică durează de la mai multe zile la mai multe săptămîni.

Prognosticul imediat depinde de cauza insuficienței și gravitatea sa, precum și de promptitudinea abordării terapeutice. Prognosticul final este dependent de tipul și severitatea leziunilor renale. La bolnavii cu necroză tubulară acută normalizarea clinică nu coincide în 50% din cazuri cu cea histologică, rămînînd disfuncții renale reziduale (afectarea puterii de concentrare și/sau a filtrării glomerulare).

Capitolul XII

BOLI HEMATOLOGICE

ANEMII

Anemia „fiziologică" a sugarului

Survine la nou-născuţii şi sugarii născuţi la termen şi atinge un maximum la vîrsta de 2—3 luni[1]. La naştere nivelele hemoglobinei şi hematocritului sînt mai ridicate decît la copiii mari şi la adulţi. În prima săptămînă de viaţă începe declinul progresiv al nivelului hemoglobinei serice şi acest proces durează aproximativ 6—8 săptămîni.

Etiologic, cauza nu este bine cunoscută: probabil că eliberarea de eritropoetină[2] şi producţia medulară[3] „nu pot ţine pasul" cu rapiditatea creşterii generale; se adaugă şi efectele tranziţiei de la sinteza de HbF la sinteza HbA. Deficienţa de fier nu poate fi luată în discuţie decît la prematuri[4].

Semnele clinice sînt discrete sau absente. *Semnele hematologice* reflectă o anemie normo- sau hipercromă cu microcitoză (diametrul mediu al eritrocitului: 5μ). Hemoglobina scade cantitativ la aproximativ 10—11 g/dl, atingînd la prematur 5—6 g/dl. Nu există alte modificări ale sîngelui periferic. Măduva este relativ normală, dar prezintă un grad de hiperplazie eritroidă. Nu există modificări morfologice importante care să indice o scădere semnificativă a producţiei.

Forme clinice. La *prematur*, declinul nivelului Hb este mai rapid şi mai intens (7—9 g/dl la 3—6 săptămîni; 5—6 g/dl la prematurii foarte mici). În formele în care se asociază *carenţe nutritive* (deficienţă de acid folic sau vitamina E) anemia este mai severă.

Diagnosticul diferenţial se face cu anemia prin deficit de fier (survine după vîrsta de 5—6 luni)[5], cu anemiile hemolitice congenitale prin anomalii de membrană eritrocitară sau tulburări ale metabolismului eritrocitului (sferocitoza ereditară, deficienţa de G-6-PD sau piruvatkinază) care se pot manifesta de la naştere, cu anemia hipoplastică congenitală pură (reticulocitoză foarte scăzută; manifestarea în primele luni de viaţă), cu hemolizele din septicemii şi cu eritroblastozele fetale[6].

---

[1] Termenul de anemie este inadecvat pentru că la sugarul născut la termen valorile hemoglobinei serice coboară numai rareori sub 10 g/dl. Este mai curînd o adaptare fiziologică la viaţa extrauterină.

[2] Există probabil următoarea înlănţuire a evenimentelor. La iniţierea post-natală a primelor respiraţii, odată cu creşterea saturaţiei în oxigen a sîngelui arterial de la 45 la 95%, încetează brusc eritropoeza, concomitent cu scăderea valorilor eritropoetinei care de la nivelele fetale ridicate ajunge nedetectabilă. Se adaugă durata mică a vieţii hematiilor fetale. Mai tîrziu, „expansiunea" volumetrică a sîngelui, indusă de creşterea rapidă în greutate, proprie primelor 3 luni de viaţă, realizează o adevărată „sîngerare în circulaţia proprie". Cînd nivelul Hb serice ajunge la 10—11 g/dl (la vîrsta de 2—3 luni) eritropoetina poate fi din nou detectată şi eritropoeza redevine activă.

[3] Relativa inactivitate a măduvei osoase pare cea mai importantă cauză.

[4] La prematuri sînt „operativi" aceiaşi factori, dar într-un grad exagerat.

[5] Cu excepţia cazurilor în care au existat pierderi perinatale semnificative de sînge, deficienţa de fier nu poate fi luată în considerare drept cauză de anemie în primele 2 luni de viaţă.

[6] Echilibrul eritropoetic marginal din anemia fiziologică poate agrava eritroblastoza fetală, sferocitoza ereditară şi alte anemii hemolitice congenitale în primele săptămîni de viaţă.

Tratamentul este inutil dacă anemia nu este severă sau este asimptomatică (este chiar contraindicat la nou-născut) însă este necesar la prematur dacă anemia duce la o scădere a Hb sub 6 g/dl şi apare apatia pînă la stare „letargică" sau dacă survin complicaţii. În aceste cazuri se recomandă transfuzii mici de masă eritrocitară, 5—10 ml/kg. corp [1]. La prematurii bine alimentaţi şi care cresc normal nu este necesară transfuzia de sînge. Anemia este refractară la tratamentul cu fier, acid folic sau alte hematinice. Dieta va avea însă un conţinut adecvat în principii esenţiali pentru hematopoeză (fier, acid folic, vitamină E).

Prognosticul este bun; vindecare la vîrsta de 12—14 săptămîni. Dacă anemia persistă după vîrsta de 3 luni, trebuie să ne gîndim la altă cauză.

Anemia microcitară prin deficit de fier

(vezi Capitolul al IV-lea)

Anemii hemolitice

Anomalii ale membranei eritrocitare

Sferocitoza ereditară[2]

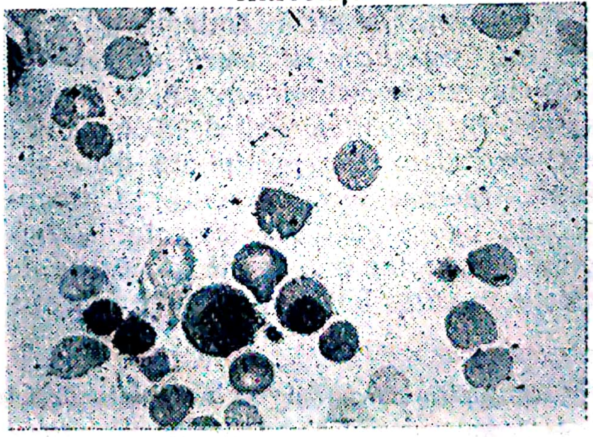
Este o boală ereditară, cu debut la vîrste diferite, inclusiv nou-născut (poate fi cauză a hiperbilirubinemiei neonatale). Se transmite autozomal-dominant (anomalia există la unul din părinţi chiar dacă este asimptomatică). Detectarea unor cazuri în care anomalia nu poate fi găsită la celelalte generaţii a sugerat şi modul recesiv de transmitere sau posibilitatea unei mutaţii recente. Este cea mai comună stare hemolitică congenitală, fără anomalie a hemoglobinei.

Clinic, semnele şi simptomele survin în perioada neonatală, începînd cu *icterul*. Splenomegalia poate rămîne în cazurile depistate în copilărie, unicul semn, la care se asociază ocazional: oboseală, indispoziţie, dureri abdominale. Caracteristice sînt *crizele hemolitice* (sau aplastice) intermitente şi *febrile*, soldate cu *anemie* şi *icter*; triada anemie-icter-febră este sugestivă; este sugestivă de asemenea asocierea: proces hemolitic — splenomegalie — eritrocite sferice.

Hematologic, anemia are un caracter cronic, este microcitară şi normocromă şi, în mod obişnuit, moderată. Volumul eritrocitar mediu este de 70—80μ^3, iar concentraţia medie corpusculară a hemoglobinei (CHEM) este de 36—40%. Hemoglobina variază între 9—11 g/dl (rareori este normală). Frotiul este caracteristic: microsferocitoză. Reticulocitoza este persistent crescută. Leucocitele şi trombocitele sînt de obicei normale. Medular se notează: hiperplazia eritroidă tipică şi caracteristică hemolizei; lipseşte în crizele aplastice. Fragilitatea osmotică este crescută după incubaţia la 37°, timp de 24 de ore. Autohemoliza după o incubare de 48 ore este mult crescută, dar are tendinţă la normalizare dacă se adaugă glucoză sau ATP. Bilirubina serică neconjugată poate fi crescută, iar urobilinogenul urinar este de obicei crescut. Testul Coombs este negativ. Electroforeza hemoglobinei este normală.

Diagnosticul pozitiv se sprijină pe: anamneză familială de anemie, icter brusc şi

Fig. 114. Anemie hemolitică. Sînge periferic; eritroblaşti.



---

[1] Cantităţi mari pot întîrzia vindecarea spontană prin suprimarea eritropoezei normale.

[2] Anemia hemolitică congenitală Minkovschi-Chauffard, icterul acoluric congenital.

splenomegalie; sferocitoză microcitară, reticulocitoză crescută, fragilitate osmotică crescută (rezistenţă globulară scăzută), autohemoliză anormală şi test Coombs negativ.

Diagnosticul diferenţial se face îndeosebi cu incompatibilitatea ABO în formele cu exprimare precoce, pentru că şi în izoimunizarea ABO poate exista sferocitoză.

Patogenic, sferocitoza congenitală este consecinţa unui defect al membranei eritrocitului, care antrenează creşterea permeabilităţii pentru sodiu. Pentru împiedicarea acumulării intracelulare a sodiului devine necesară creşterea glicolizei [1]. Sferocitoza şi reducerea timpului de supravieţuire a eritrocitului (senescenţă eritrocitară precoce) apar ca urmări ale privaţiunii de glucoză [2]. Celulele roşii sînt sechestrate şi distruse în splină. Proba s-a făcut prin transfuzarea eritrocitelor de la donatori normali la bolnavi, şi invers. În prima eventualitate, supravieţuirea este normală, în cea de a doua, timpul de supravieţuire este net scurtat. După splenectomie este influenţat pozitiv procesul hemolitic dar anomalia biochimică şi morfologică persistă.

Complicaţiile la nou-născut constau din icter nuclear ca urmare a unui icter hemolitic sever (exsanguinotransfuzia poate împiedica producerea acestei complicaţii). Susceptibilitatea crescută la infecţii survine dacă splenectomia se practică în primii 2 ani de viaţă. La copiii mai mari se pot produce calculi biliari.

Tratament. În criză, tratamentul constă din *transfuzii de masă eritrocitară* (atît în crizele hemolitice, cît şi în cele aplastice) şi *antibiotice*, dacă hemoliza este precedată sau precipitată de o infecţie (eventualitate frecventă). Corticoterapia este eficace. Tratamentul *chirurgical* (splenectomia) rămîne procedura de elecţie în cazul bolii cronice. Cu excepţia formelor neobişnuit de severe, trebuie amînată pînă la vîrsta de 3—4 ani, întrucît creşte susceptibilitatea la infecţii. *Postoperator*, se recomandă profilaxie penicilinică orală (Penicilina V) pînă la vîrsta de 4—5 ani sau cel puţin 1 an de la splenectomie. Colecistectomia este rar indicată la copil.

Prognosticul a fost ameliorat prin splenectomie: dispar semnele şi simptomele clinice, revine la normal durata vieţii eritrocitare, este eliminat riscul colelitiazei; persistă însă morfologia anormală a eritrocitului, fragilitatea osmotică crescută şi autohemoliza anormală. Pentru obţinerea acestor rezultate este însă necesară practicarea relativ precoce (după vîrsta de 2 ani) a splenectomiei.

Tulburări ale glicolizei eritrocitare

(anemii hemolitice ereditare nesferocitare)

Anemiile hemolitice ereditare nesferocitare sînt datorate unor deficienţe enzimatice specifice ale glicolizei eritrocitare: glucozo-6-fosfatdehidrogenaza (G-6-PD), piruvatkinaza etc.

Clasificare. *Tipul I:* anemii nesferocitare cu fragilitate eritrocitară normală şi autohemoliză normală sau uşor crescută, corectată de glucoză (deficienţă severă de G-6-PD); *tipul II:* anemii nesferocitare cu fragilitate eritrocitară normală sau uşor crescută şi autohemoliză marcat crescută, deloc sau puţin corectată de glucoză (de exemplu deficienţa de piruvatkinază).

Patogenie. În deficienţa de G-6-PD hemoliza este în legătură cu scăderea glutationului, factor important pentru menţinerea integrităţii eritrocitului, iar *defectul de bază* în eritrocitul sensibil la medicamente este deficienţa de G-6-PD [1]. Menţinerea unei rezerve constante de glutation redus este dependentă de aportul constant de trifosfopiridinnucleotid furnizat de metabolizarea glucozei prin *shunt* hexozofosfat (prima treaptă a acestei căi metabolice este catalizată de G-6-PD).

---

[1] Concentraţia crescută de Na intracelular duce la utilizarea sporită a ATP, ţintind aşa-numita *pompă de sodiu*.

[2] Sferocitoza este expresia morfologică a unei anomalii biochimice; senescenţa eritrocitară precoce se crede că rezultă din suprasolicitarea metabolică.

Transmiterea este recesiv-X-linkată în deficienţa de G-6-PD şi autozomal-recesivă în deficienţa de piruvatkinază. La femeile homozigote şi la bărbaţii hemizigoţi activitatea G-6-PD este 1/10—1/20 din normal. Femeile heterozigote au o activitate enzimatică intermediară şi, ca un exemplu de inactivare randomizată a cromozomului X, au două populaţii de hematii: normale şi deficiente.

Semne clinice şi de laborator: debut precoce, neonatal sau în primele luni de viaţă, cu paloare moderată sau severă (anemie), icter şi splenomegalie. Hematologic, deglobulinizare moderată pînă la severă; Hb 9—5 g/dl; normocitoză (ocazional, microcite şi chiar sferocite în număr mic, în defcienţa de piruvatkinază) şi normocromie. Reticulocitoza este crescută, leucocitele şi trombocitele sînt normale. Fragilitatea osmotică eritrocitară este normală în tipul I şi uşor crescută în tipul II. Testul de autohemoliză este uşor crescut şi corectat de glucoză şi ATP, în tipul I şi net anormal în tipul II, în care corecţia cu glucoză este mică, iar corecţia cu ATP completă (a fost descris şi un tip III, ca în deficienţa de triozofosfatizomerază, de exemplu, în care corecţia se poate face atît cu glucoză, cît şi cu ATP). Testul Coombs este negativ şi electroforeza Hb normală. Măduva osoasă prezintă hiperplazie eritroidă marcată. Sînt necesare şi studii ale glicolizei eritrocitare cu testarea enzimelor specifice, pentru că răspunsul terapeutic este dependent de tipul de boală.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe: debut neonatal cu icter; anemie (de la moderată pînă la severă); reticulocitoză crescută; fragilitate osmotică normală cu autohemoliză anormală; test Coombs negativ; splenomegalie.

Diagnosticul diferenţial se face în perioada neonatală cu incompatibilitatea fetală Rh şi ABO. Ulterior, intră în discuţie anemiile hemolitice dobîndite (debutul nu este precoce, testul Coombs este pozitiv). De sferocitoza ereditară se deosebeşte prin absenţa sferocitelor pe frotiu, fragilitate osmotică eritrocitară normală sau uşor crescută, testul de autohemoliză şi corecţia cu glucoză caracteristice.

Forme clinice. Anemia hemolitică prin deficit de G-6-PD se transmite recesiv X-linkat, cu penetranţă „intermediară“. Există forme severe de anemie cronică (permanentă), dar de cele mai multe ori episodul hemolitic este indus de unele medicamente (antimalarice, sulfonamide, sulfone, nitrofuran, antipiretice, analgezice, vitamina K sintetică) sau alimente (grăunţe de *Vicia faba* sau bob, nefierte). Boala a fost studiată sistematic, pentru prima oară, cu ocazia investigării acţiunii antimalaricelor, devenind prototip de reacţie farmacogenetică. Separarea indivizilor sensibili se poate face prin testul cu primachină (30 mg/zi).

O formă particulară este *hemoliza indusă de medicamente, la nou-născut.* La nou-născuţi (în special la prematuri) există o instabilitate marcată a glutationului, în absenţa deficienţei de G-6-PD. La aceşti copii, stabilitatea glutationului este normală în prezenţa unei cantităţi adiţionale de glucoză. Această stare este considerată ca o „replică“ la defectul genetic, în care este nevoie de un agent exogen pentru a se produce hemoliza. La nou-născuţii cu deficienţă genetică de G-6-PD, hemoliza se poate produce în perioada neonatală şi în absenţa medicamentelor (în zonele geografice cu diseminare mare a genei în populaţie, deficienţa de G-6-PD este considerată cauză mai frecventă de hiperbilirubinemie neonatală decît icterul izoimun).

---

[1] Concentraţia scăzută a G-6-PD este principala expresie a genei mutante iar anomalia metabolismului glutationului, defectul secundar responsabil de producerea hemolizei.

Clinic, este remarcabil episodul acut hemolitic [1]. Anemia este normocromă. Prezenţa corpusculilor intraeritrocitari Heinz este caracteristică [2]. Reticulocitoza creşte după cîteva zile. Pe măsură ce apare o populaţie mai tînără de eritrocite ca răspuns la hemoliză şi dispar eritrocitele bătrîne susceptibile, procesul se autolimitează [3]. Pentru precizarea diagnosticului este utilă practicarea următoarelor teste: testul de stabilitate a glutationului [4], testul de reducere a culorii cu cresylblau, testul de reducere a methemoglobinei şi altele. Excluderea medicamentelor citate reprezintă profilaxia acestei forme.

Anemia hemoliuca prin deficit de piruvatkinază este mai rară şi se transmite autozomal-recesiv. Debutează imediat după naştere ca o anemie hemolitică severă, cu nivel scăzut al Hb, chiar în sîngele cordonului ombilical. Icterul se intensifică rapid, encefalopatia bilirubinică (icterul nuclear) este iminentă, necesitînd exsanguinotransfuzia. Splenomegalia este constantă. Anemia este normocromă. Pe frotiu pot fi găsite unele microcite şi puţine sferocite iar testul de autohemoliză este mult crescut (poate fi confundată astfel cu sferocitoza ereditară), dar numai parţial corectat cu glucoză (spre deosebire de sferocitoza ereditară). Glicoliza eritrocitelor şi testările enzimatice pentru piruvatkinază elucidează diagnosticul.

Complicaţii: întîrzierea creşterii, hemosideroză la politransfuzaţi, colecistită şi colelitiază, care apar tîrziu în copilărie.

Tratamentul nu beneficiază de nici o procedură specifică. Splenectomia este mai puţin eficace decît în sferocitoza ereditară (în unele forme de boală este complet ineficace; în deficitul de piruvatkinază se pot obţine ameliorări). Rezultatele splenectomiei pot fi apreciate prin determinarea timpului de supravieţuire a eritrocitelor unui bolnav cu anemie hemolitică nesferocitară, după perfuzarea lor la un individ normal hematologic, dar care a suferit o splenectomie din altă cauză.

Prognosticul este bun în formele uşoare (anemii cronice discrete, cu supravieţuire îndelungată). În formele severe, în care splenectomia nu a dat rezultate, creşterea este „şuntată". Transfuziile repetate, paliative, induc hemosideroză sau hemocromatoză.

Anemia Cooley

(Betatalasemia majoră, anemia mediteraneană)

Este o boală ereditară exprimată clinic şi hematologic la homozigoţii pentru gena talasemică. Este vorba de o deficienţă cantitativă a producerii de lanţuri hemoglobinice.

Patogenic, această deficienţă se soldează cu o tulburare intracorpusculară, soldată cu hipocromie marcată şi scurtarea duratei de viaţă a eritrocitului. La producerea anemiei contribuie eritropoeza ineficace şi hemoliza intramedulară crescută. Distribuţia geografică a diseminării genei talasemice se datorează faptului că heterozigoţii au o rezistenţă crescută la malarie. Studiile familiare au arătat că ambii părinţi ai bolnavilor au prezentă gena în doză unică (sînt heterozigoţi) şi prezintă semne de betatalasemie minoră.

---

[1] În forma indusă de medicamente, hemoliza apare după o latenţă de 2—4 zile. Se poate asocia cu hemoglobinurie şi icter.

[2] Prezenţa corpusculilor Heinz în eritrocite, evidenţiabilă prin „colorare supravitală" cu cristalviolet este amprenta hematologică a acestui tip de anemie hemolitică. Reprezintă, probabil, hemoglobina denaturată; pot fi obţinuţi din soluţie de hemoglobină tratată cu hidralazină; producerea corpilor Heinz *in vitro* se realizează prin adăugare de fenilhidralazină.

[3] Hemoliza încetează după 7—10 zile chiar dacă se continuă administrarea medicamentului. Valorile Hb, hematocritului şi reticulocitele revin treptat la normal.

[4] Eritrocitele indivizilor sensibili conţin cantităţi scăzute de glutation (G-SH). În procesul metabolic eritrocitar G-SH se oxidează în GS-SG. Ulterior, reducerea glutationului-oxidat este catalizată de glutation-reductază avînd cofactor trifosfopiridinnucleotidul. Testul stabilităţii glutationului: la indivizii sensibili, incubarea *in vitro* cu acetilfenilhidralazină a eritrocitelor antrenează scăderea bruscă a concentraţiei G-SH; la normali, modificarea este mică sau lipseşte.

Talasemia majoră este aproape constant de tip beta. Forma homozigotă a talasemiei alfa este incompatibilă cu viaţa. Rareori există combinaţii de alfa- şi betatalasemie, bolnavii fiind heterozigoţi pentru fiecare dintre cele două tare.

Semnele şi simptomele clinice au cîteva trăsături particulare. Apariţia manifestărilor nete (anemie progresivă severă) după vîrsta de 6 luni—1 an ţine de efectul protector al HbF, care persistă pînă la această vîrstă. O anemie uşoară şi splenomegalia pot fi notate însă şi înainte de vîrsta de 6 luni. La 2 ani splenomegalia poate fi considerabilă (pînă în pelvis) şi se asociază cu hepatomegalie[1]. Creşterea fizică este întîrziată; susceptibilitatea la infecţii este mărită. Faciesul „mongolian“ (fig. 115 A şi B) caracteristic (tipic)[2] este evident la vîrsta şcolară: proeminenţa oaselor malare, deprimarea rădăcinii nasului (lăţită), mărirea maxilarului superior cu protruzia în sus a buzei superioare; pielea este palid-gălbuie-măslinie (combinaţie de paloare, hemosideroză şi *icter*). Oasele lungi sînt subţiri; pot apărea fracturi patologice. Este interferată creşterea; rareori apare pubertatea. Se poate nota diabetul secundar siderozei pancreatice. Frecvent apar terminal pericardită şi insuficienţă cardiacă. Moartea survine în a 2-a decadă a vieţii (uneori către vîrsta de 30 de ani).

Hematologic, frotiul de sînge periferic (fig. 116) confirmă severitatea anemiei şi caracterul său hipocrom şi microcitar cu anizocitoză şi poikilocitoză marcate. Există numeroase eritrocite „în semn de tras la ţintă“ (atestă intensitatea hipocromiei; nu reprezintă un semn patognomonic al bolii) şi eritrocite nucleate (depăşesc adesea numărul de leucocite circulante; apar în special după splenectomie)[3]. Hemoglobina este scăzută la 6—5 g/dl, reticulocitoza este semnificativ crescută. Numărul de leucocite şi trombocite este adesea crescut. Bilirubina serică neconjugată este mărită. Sideremia este semnificativ crescută. Electroforetic şi prin metoda denaturării prin alcali este demon-

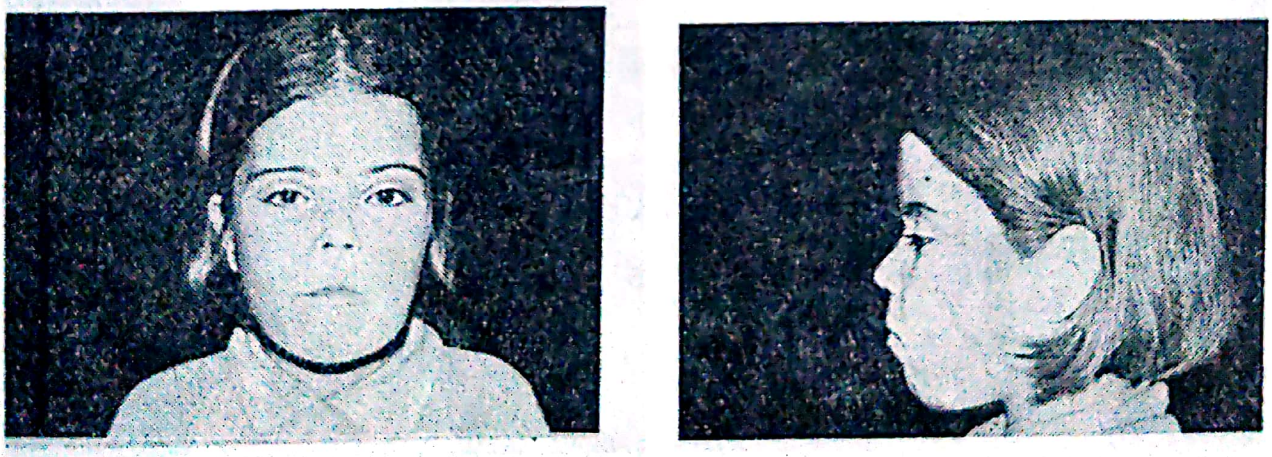


Fig. 115. A şi B — Anemie Cooley. Aspectul clinic (faţă şi profil): facies mongoloid, bombarea oaselor frontale, dezvoltarea proeminentă a oaselor zigmotice, lăţirea piramidei nazale.

---

[1] Hepatosplenomegalia este urmarea hematopoezei extramedulare şi hemosiderozei. Splenomegalia imensă poate produce discomfort mecanic şi/sau hipersplenism secundar.

[2] Este consecinţa expansiunii masive a măduvei osoase la faţă şi craniu.

[3] După splenectomie apar, de asemenea, precipitaţii intraeritrocitare (exces de lanţuri alfa).

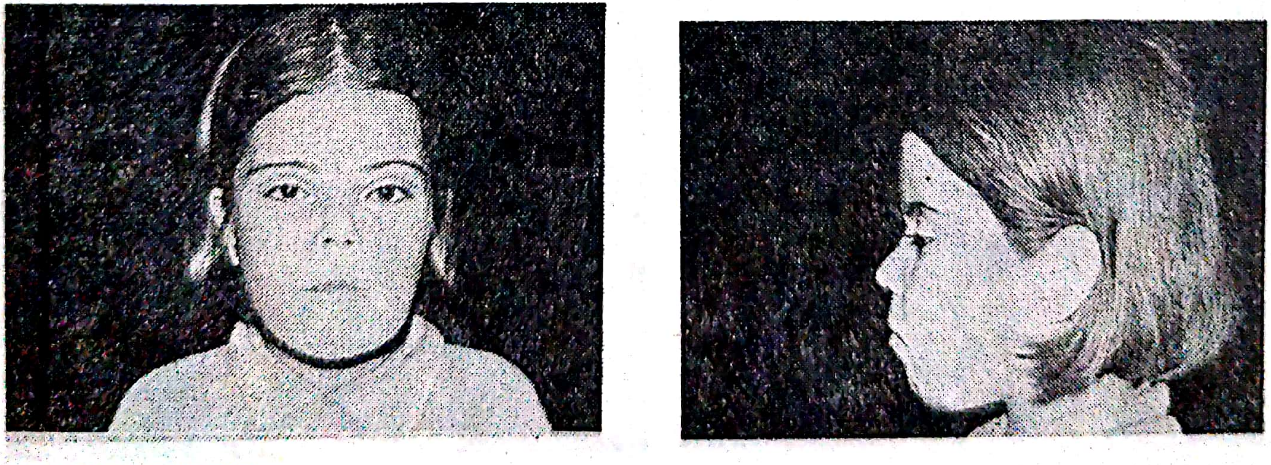
eza ineficace şi hemoliza intramedulară crescută. Distribuţia geografică a diseminării genei talasemice se datorează faptului că heterozigoţii au o rezistenţă crescută la malarie. Studiile familiare au arătat că ambii părinţi ai bolnavilor au prezentă gena în doză unică (sînt heterozigoţi) şi prezintă semne de betatalasemie minoră.

Talasemia majoră este aproape constant de tip beta. Forma homozigotă a talasemiei alfa este incompatibilă cu viaţa. Rareori există combinaţii de alfa- şi betatalasemie, bolnavii fiind heterozigoţi pentru fiecare dintre cele două tare.

Semnele şi simptomele clinice au cîteva trăsături particulare. Apariţia manifestărilor nete (anemie progresivă severă) după vîrsta de 6 luni—1 an ţine de efectul protector al HbF, care persistă pînă la această vîrstă. O anemie uşoară şi splenomegalia pot fi notate însă şi înainte de vîrsta de 6 luni. La 2 ani splenomegalia poate fi considerabilă (pînă în pelvis) şi se asociază cu hepatomegalie[1]. Creşterea fizică este întîrziată; susceptibilitatea la infecţii este mărită. Faciesul „mongolian“ (fig. 115 A şi B) caracteristic (tipic)[2] este evident la vîrsta şcolară: proeminenţa oaselor malare, deprimarea rădăcinii nasului (lăţită), mărirea maxilarului superior cu protruzia în sus a buzei superioare; pielea este palid-gălbuie-măslinie (combinaţie de paloare, hemosideroză şi *icter*). Oasele lungi sînt subţiri; pot apărea fracturi patologice. Este interferată creşterea; rareori apare pubertatea. Se poate nota diabetul secundar siderozei pancreatice. Frecvent apar terminal pericardită şi insuficienţă cardiacă. Moartea survine în a 2-a decadă a vieţii (uneori către vîrsta de 30 de ani).

Hematologic, frotiul de sînge periferic (fig. 116) confirmă severitatea anemiei şi caracterul său hipocrom şi microcitar cu anizocitoză şi poikilocitoză marcate. Există numeroase eritrocite „în semn de tras la ţintă“ (atestă intensitatea hipocromiei; nu reprezintă un semn patognomonic al bolii) şi eritrocite nucleate (depăşesc adesea numărul de leucocite circulante; apar în special după splenectomie)[3]. Hemoglobina este scăzută la 6—5 g/dl, reticulocitoza este semnificativ crescută. Numărul de leucocite şi trombocite este adesea crescut. Bilirubina serică neconjugată este mărită. Sideremia este semnificativ crescută. Electroforetic şi prin metoda denaturării prin alcali este demon-

Fig. 115. A şi B — Anemie Cooley. Aspectul clinic (faţă şi profil): facies mongoloid, bombarea oaselor frontale, dezvoltarea proeminentă a oaselor zigmotice, lăţirea piramidei nazale.



---

[1] Hepatosplenomegalia este urmarea hematopoezei extramedulare şi hemosiderozei. Splenomegalia imensă poate produce discomfort mecanic şi/sau hipersplenism secundar.

[2] Este consecinţa expansiunii masive a măduvei osoase la faţă şi craniu.

[3] După splenectomie apar, de asemenea, precipitaţii intraeritrocitare (exces de lanţuri alfa).

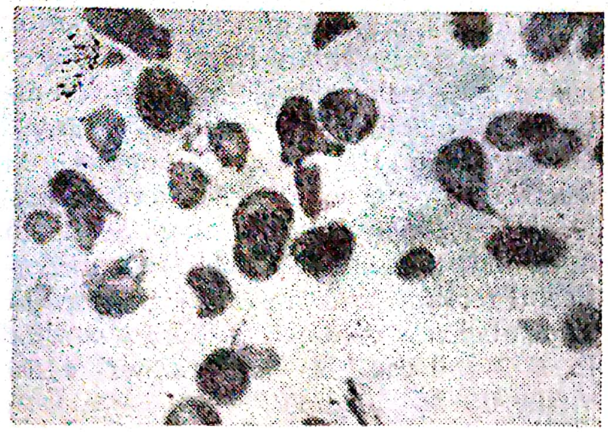


Fig. 116. Anemie Cooley. Sînge periferic.

strată creşterea marcată[1] a cantităţii de HbF fără prezenţa vreunei Hb anormale. Fragilitatea osmotică eritrocitară este marcat scăzută (rezistenţa globulară crescută). Măduva osoasă arată hiperplazie eritrocitară marcată, cu depunere de fier crescută.

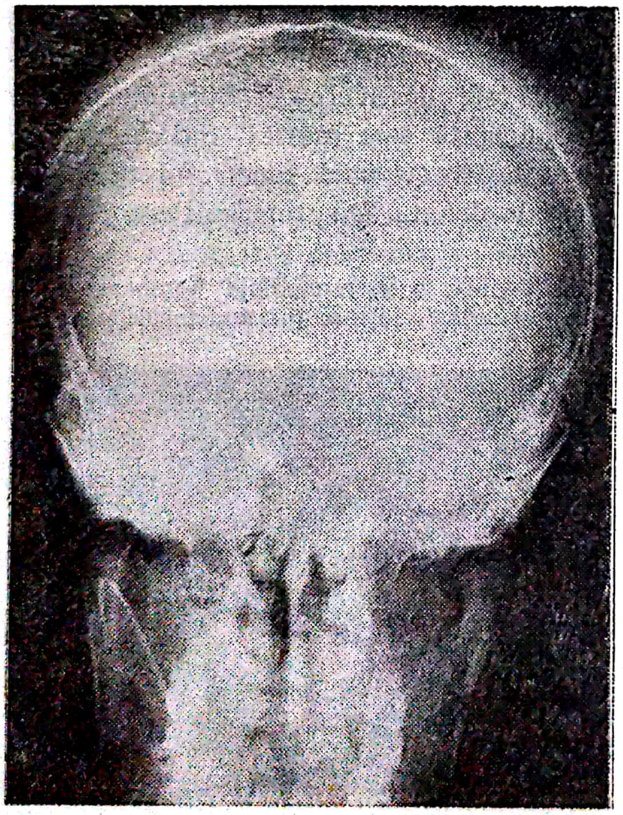
Radiologic (fig. 117.A şi B; 118 şi 119) este caracteristic craniul „în perie" (calota craniană cu diploe îngroşată şi periostită spiculară). Corticala oaselor lungi este subţiată, iar canalul medular lărgit.

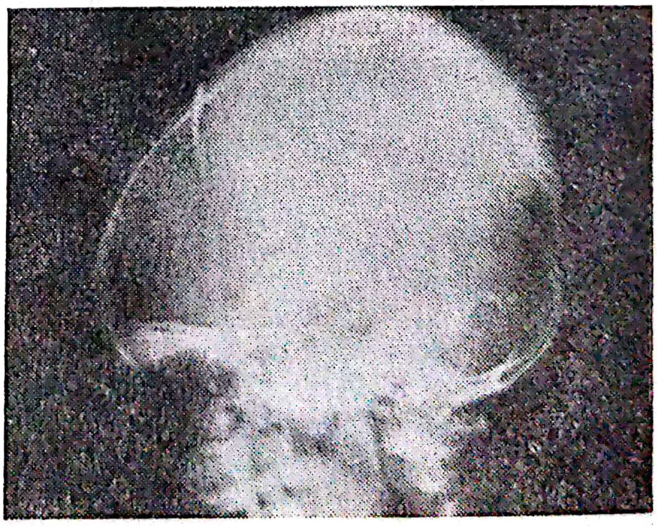
Diagnosticul pozitiv se sprijină pe prezenţa anemiei severe, cu icter moderat şi eritroblastemie; splenomegalie foarte accentuată cu hepatomegalie; prezenţa hemoglobinei fetale (HbF) în cantitate mare; facies caracteristic („oriental", „mongolian"), distribuţie rasial-geografică.

Diagnosticul diferenţial nu pune probleme particulare pentru forma homozigotă, aspectul sanguin şi *electroforeza hemoglobinei* fiind caracteristice. Unele probleme de diagnostic pun formele asociate cu prezenţa unei Hb anormale (talasemie cu hemoglobinoză S; talasemie cu hemoglobinoză E etc.), care produc tablouri similare, dar sînt mai rare şi mai puţin severe.

Complicaţii: infecţii favorizate de susceptibilitatea crescută (mai ales după splenectomie), pericardită acută nespeci-

Fig. 117. A şi B — Anemie Cooley. Radiografia craniului (faţă şi profil): lărgirea accentuată a diploei, atrofia tăbliei externe a oaselor bolţii, striaţii radiale generalizate; spaţiile aerice ale sinusurilor maxilare şi celulele maxilare sînt obliterate prin îngroşarea oaselor adiacente.





---

[1] Nivelul HbF este mai mare de 50% în primii ani de viaţă dar are tendinţă la scădere cu creşterea în vîrstă. Cuantificarea este dificilă din cauza transfuziilor frecvente. Nivelul HbA$_2$ este obişnuit mai mic de 3% dar raportul dintre HbA$_2$ şi HbA este marcat crescut. Compuşii dipirolici colorează urina în brun-închis.

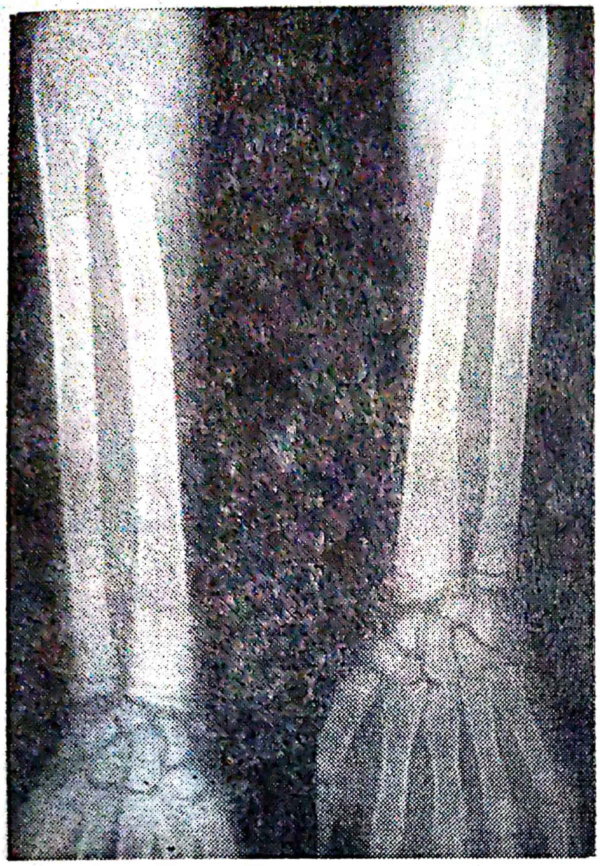


Fig. 118. Radiografia membrelor în anemia Cooley. Corticală foarte subţiată, osteoporoză difuză, aspect trabeculat al spongioasei.

fică, cardiomegalie, fracturi multiple favorizate de subţierea corticalei, reacţii posttransfuzionale şi producerea de anticorpi leucocitari, afectarea creşterii, întîrzierea apariţiei caracterelor sexuale secundare, colelitiază şi colecistită (la vîrstele mari), hemocromatoză secundară depunerii excesive a fierului provenit din

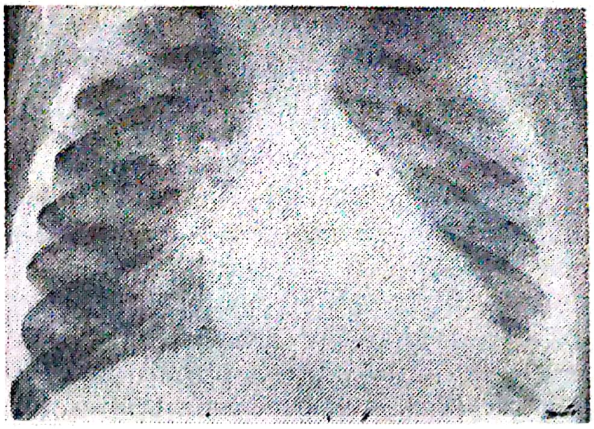


Fig. 119. Anemie Cooley. Radiografie cardiopulmonară. Osteoporoză difuză a coastelor, cu aspect trabecular. Inimă mărită de volum, prin proces de hemocromatoză.

sîngele transfuzat (complicaţie majoră, ducînd la ciroză şi insuficienţă cardiacă).

Tratamentul este nespecific. Include: tratamentul infecţiilor, cu *antibiotice* şi al insuficienţei cardiace, cu tonicardiace (digitalice); *transfuzii cu masă eritrocitară*[1] la fiecare 6—8 săptămîni[2] sau ori de cîte ori hemoglobina scade la 6—5 g% şi apar simptome clinice (este vizată creşterea imediată a Hb la 8 g% şi ulterior, atingerea şi menţinerea unui nivel de 9—10 sau 12 g%; ameliorarea stării generale şi reducerea incidenţei complicaţiilor[3]); *agenţi chelatori* (Deferoxamina sau Desferal, în scopul eliminării unei cantităţi de fier depozitat, în doză de 0,5—1 g/zi i.m., la copilul mai mare; evaluarea efectului se face prin determinarea excreţiei urinare)[4]; *oximetolon* (stimulează măduva osoasă); *acid folic*[5] —

---

[1] Transfuziile de sînge, regulat spaţiate sînt necesare pentru a preveni astenia extremă şi decompensarea cardiacă datorate anemiei. Se recomandă 15 ml/kg. corp masă eritrocitară.

[2] La 4—6 săptămîni, după alte păreri; vor fi prevenite reacţiile post-transfuzionale; folosirea masei eritrocitare proaspete este preferabilă. Chiar dacă tehnicile sînt meticuloase, se produc obişnuit reacţii febrile; acestea pot fi minimalizate dacă este folosită masă eritrocitară provenită din sînge congelat.

[3] Menţinerea nivelului Hb serice la 9—10 g/dl permite o activitate normală în condiţii „confortabile", previne expansiunea progresivă a măduvei osoase şi modificarea în continuare a faciesului, minimalizează dilataţia inimii şi osteoporoza.

[4] Agenţii chelatori vizează legarea şi îndepărtarea fierului stocat (hemosideroza este accentuată inevitabil de terapia transfuzională prelungită). Tratamentul nu s-a dovedit însă suficient de eficient pentru a fi autorizată recomandarea de rutină la sugar şi copilul mic. La copiii mari tratamentul pare însă util.

10 mg/zi (suplineşte deficienţa determinată de supraproducţia măduvei osoase); *splenectomie*, indicată în următoarele circumstanţe: splenomegalie imensă cu „disconfort“ şi distensie abdominală de cauză mecanică, hipersplenism (scurtează şi mai mult viaţa hematiilor), nevoi transfuzionale progresiv mai mari. Nu modifică „ritmul de bază“ al hemolizei, măreşte riscul infecţiilor şi necesită profilaxia postoperatorie de lungă durată cu penicilină (1/3 din splenectomizaţi pot face septicemie; operaţia va fi amînată, dacă este posibil, după vîrsta de 2—3 ani).

Prognosticul. Antibioticele şi chelatoarele au permis, în cele mai multe cazuri, supravieţuirea pînă la adolescenţă (a doua decadă a vieţii; uneori pînă la maturitate).

Alte talasemii

Talasemia minor (trăsătura talasemică)

Face parte ca şi anemia Cooley din grupul talasemiilor (grup de anemii hipocrome ereditare determinate de eritropoeză ineficace şi hemoliză intramedulară)[1]. Este forma *heterozigotă* a betatalasemiei. *Clinic,* anemia este uşoară; concentraţia medie a Hb este cu 2—3 g/dl mai redusă decît normal. Există hipocromie şi microcitoză[2], poikilocitoză şi ovalocitoză. Celulele „în tras la ţintă“ sînt mai rare. Viaţa eritrocitelor este scurtată dar testele obişnuite de hemoliză sînt absente. Sideremia este normală sau crescută. HbA_2 este crescută (3,5—7%) la 90% din purtători iar HbF înregistrează 2—6% la 50% din purtători. În cazuri atipice HbA_2 are valori normale iar HbF are valori mai mari (7—15%)[3].

Talasemia intermedia

Este o formă de gravitate intermediară (între formele majoră şi minoră). *Clinic,* icterul şi splenomegalia sînt prezente dar moderate. Nivelul Hb seric este de 7—8g/dl. Această formă are un mod heterogen de *transmitere* (unii bolnavi sînt homozigoţi iar alţii heterozigoţi pentru gena talasemică). *Tratamentul* cu sînge este uneori indicat.

Anemii hemolitice prin incompatibilitate feto-maternă

(vezi Capitolul al III-lea)

Anemii hemolitice dobîndite (extracorpusculare)

Anemii hemolitice dobîndite (Lederer)

Este vorba de episoade severe, rare, de anemie hemolitică cu test Coombs negativ şi fără posibilitatea punerii în evidenţă a unor anticorpi antieritrocitari. Episodul este adesea precizat de o infecţie acută (urinară, în unele cazuri). Acest grup de anemii este inclus în mod obişnuit în termenul de anemie Lederer. Tratamentul de elecţie este transfuzia de sînge. Boala fiind autolimitată, prognosticul este bun.

Sindromul hemolitic-uremic[4]

Este un sindrom acut neobişnuit, dar nu rar. Se caracterizează prin triada: anemie hemolitică microangiopatică, nefropatie (glomerulonefrită cu uremie) şi trombocitopenie.

---

[1] Deşi defectul genetic de bază nu a fost bine definit, talasemiile rezultă din alterarea ARN-m, ducînd la o sinteză aberantă a lanţurilor polipeptidice ale Hb. Corespunzător lanţului implicat (α, β, γ, δ) există manifestări clinice şi biochimice diferite. În talasemii nu există Hb anormale ci alterări cantitative ale HbA, HbA_2 şi HbF. Cele mai comune variante sînt *betatalasemiile*.

[2] Volum corpuscular mediu (VEM): 70 μ^3.

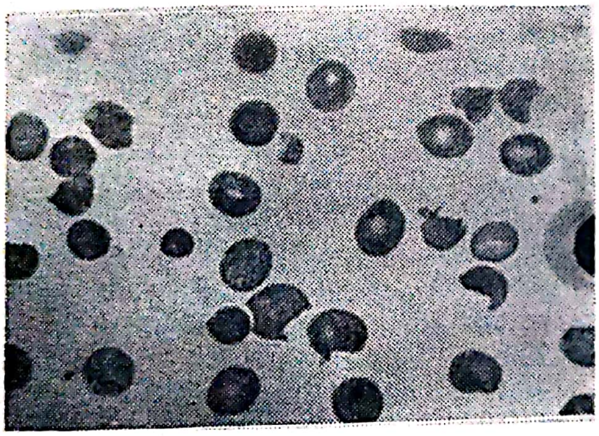
[3] Aşa-numita variantă „înalt“-fetală, sau talasemie β—δ.

[4] Sindromul a fost descris în anul 1955; incidenţa a crescut în ultimii ani; are uneori caracter „epidemic“, sugerînd că poate fi vorba de un factor cauzal infecţios. Variabilitatea leziunilor histopatologice reflectă nu numai diferenţe de gravitate, extensiune şi sediu al leziunilor ci şi posibilitatea ca entităţi distincte să aibă o expresie clinică comună, etichetată *sindrom* hemolitic-uremic.

Debutează clinic brusc, la o săptămînă după o boală „gripală“, gastroenterită sau infecţie respiratorie, cu insuficienţă renală acută, trombocitopenie (echimoze sau purpură), hemoliză impresionantă, cu scăderea Hb (paloare marcată) şi apariţia în sîngele periferic a unor eritrocite „bizare“, alterate, fragmentate, fagocitate („*burr red cells*“) (fig. 120). Apare frecvent hipertensiune, convulsii, edeme, oligoanurie [1].

Etiologic, boala este mai frecventă la sugari şi copii mici [2]. Apariţia ei poate fi corelată cu agresiuni virale [3] (boli „gripale“), bacteriene (streptococ beta-hemolitic grupa A) sau rickettsiene, cu administrarea unor medicamente care induc producerea de interferon sau cu imunizări [4]. Obişnuit, urmează după o boală gastrointestinală sau a căilor respiratorii superioare [5].

Fig. 120. Sindrom hemolitic-uremic. Sînge periferic: hematii cu forme bizare; triunghiulare, în „coajă de ou“, în „coif“ etc.



Patogenia rămîne obscură. Constant, boala se asociază cu depozite de fibrină în arteriolele renale, sugerînd existenţa unei coagulopatii de consum [6], printr-un proces similar fenomenului Sanarelli-Schwartzmann indus de endotoxine. În cazurile severe a fost găsită necroza corticalei renale [7]. Este posibil ca o varietate de agresiuni să poată pune în mişcare un lanţ incomplet de „evenimente“ imunologice [8], care culminează cu sindromul hemolitic-uremic. *Anemia* hemolitică este Coombs-negativă şi neasociată cu defecte enzimatice eritrocitare. Modificările hematiilor par să rezulte din *stress*-ul fizic pe care îl suferă în timpul trecerii prin arteriole îngustate, cu suprafeţe neregulate sau denudate. *Trombocitopenia* cu număr normal de megacariocite rezultă probabil din agregarea şi distrugerea plachetelor care trec prin vasele lezate şi sînt sechestrate în splină şi alte organe ale SRE.

---

[1] Urina are culoare negricioasă. Oliguria şi modificarea culorii urinii vestesc obişnuit debutul. Convulsiile pot fi consecinţa emboliilor şi trombozelor din vasele cerebrale mici sau sînt manifestări de nefropatie hipertensivă. Icterul este uneori prezent dar de intensitate mică. Congestia circulatorie poate fi prezentă. Există în unele cazuri diaree sanguinolentă, putînd simula sau precede colita ulceroasă. Copilul este anorexic, iritabil, intens palid. Splenomegalia precum şi hepatomegalia, edemul pulmonar, cardiomegalia, tahicardia, ritmul de galop şi distensia abdominală (semne de congestie circulatorie) pot fi prezente.

[2] Marea majoritate a bolnavilor sînt copii mai mici de 5 ani.

[3] Coxsackie, arbovirusuri, micoplasma.

[4] Pentru variolă, oreillon etc.

[5] În conexiune cu factorii de mediu pot fi operativi şi factorii ereditari (fratrii, germeni identici). Endotoxemia a fost considerată factor precipitant.

A fost invocată în patogeneză coagularea intravasculară diseminată sau localizată (în coagulopatia de consum sînt scăzute numărul de trombocite şi factorii I, II, V şi VIII; în stările fibrinolitice trombocitele sînt obişnuit normale şi factorii de coagulare inconstant afectaţi).

[7] Leziunile endoteliale din arteriolele renale şi glomeruli sînt induse de o varietate de agenţi şi pot reprezenta elementul „iniţiator“.

[8] Nu există în mod obişnuit depozite de complement sau imunoglobulină la locul leziunilor arteriolare sau glomerulare. La unii bolnavi cu scădere marcată a beta-1-C globulinei au fost detectate totuşi depozite nodulare de beta-1-C globulină în mesangiu şi de-a lungul membranei bazale.

Tabloul de laborator evidenţiază anemie severă cu Hb de 5—6 g/dl şi eritrocite caracteristice (fragmentate, în formă de coif sau de scai). Numărul de reticulocite este crescut; numărul de trombocite poate fi iniţial normal, dar în cursul primei săptămîni scade sub 100 000/mm^3. Leucocitele sînt normale (uneori, 15 000—20 000/mm^3 cu predominenţa polimorfonuclearelor). Lipidemia poate fi ridicată. Nivelul beta-1-C globulinei este obişnuit normal dar se poate uneori constata o scădere a complementului seric total. Natremia este normală. În ciuda hemolizei şi a insuficienţei renale potasemia este adesea scăzută (nu se cunoaşte cauza). Azotul ureic sanguin şi creatinina serică sînt crescute. Există proteinurie (1—2 g/zi, sau mai mult). Sedimentul urinar indică hematii şi cilindri granuloşi (leziune glomerulară). *Biopsia renală:* leziuni arteriolare şi glomerular-endoteliale, subendoteliale şi mesangiale.

Tabloul histopatologic: microangiopatie renală, cu necroză corticală parcelară sau extensivă; leziuni glomerulare. La adult microangiopatia afectează şi alte organe realizînd aşa-numita purpură trombotică trombocitopenică.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe apariţia critică, la copii cu îmbolnăviri recente gastrointenstinale sau de căi respiratorii superioare, a unei stări de paloare, anemie, icter, oligurie sau anurie, hipertensiune, convulsii şi stupoare. Scăderea numărului de eritrocite şi nivelului hemoglobinei, prezenţa eritrocitelor caracteristice din sîngele periferic şi azotemia confirmă diagnosticul [1].

Diagnosticul diferenţial se face cu alte anemii hemolitice (imune, enzimatice), cu LED, nefropatii cu insuficienţă renală, coagulare intravasculară diseminată în alte variante.

Tratamentul cu heparină şi corticoizi — izolat sau în asociere — dă rezultate slabe [2]. Singura metodă terapeutică eficientă este *dializa peritoneală*. Dificultăţile tehnice ale hemodializei, legate de vîrsta mică şi natura obişnuit reversibilă a bolii fac preferabilă dializa peritoneală. Dializa se instituie în toate cazurile cu anurie de peste 24 de ore sau în care oliguria se asociază cu hipertensiune şi convulsii. Anemia se corectează prin transfuzii de masă eritrocitară [3]. Pericolul unor crize hipertensive există însă atît în timpul transfuziei, cît şi 8—12 ore după practicarea ei, necesitînd supraveghere în acest interval de timp. Exsanguinotransfuzia poate fi mai inofensivă decît simpla administrare de eritrocite. Trebuie instituită perfuzia intravenoasă cu lichide, electroliţi şi alcaline, pentru corecţie.

Evoluţia. În cazuri uşoare faza acută încetează după 1—2 săptămîni, boala vindecîndu-se după 1—2 luni. În cazuri severe hemoliza este persistentă şi insuficienţa renală este progresivă, ducînd la moarte în 2—3 luni. Există şi forme care se cronicizează (eventual cu remisiuni temporare).

Cu toată severitatea bolii, *prognosticul* poate fi bun dacă tratamentul a fost instituit precoce (terapia viguroasă şi eficientă se continuă suficient de mult). Pot supravieţui şi bolnavi care au rămas oligurici mai mult de 3 săptămîni. La majoritatea bolnavilor salvaţi, funcţia renală devine satisfăcătoare. Au fost raportate recidive.

Anemia hemolitică autoimună

Etiologie. Rară în primele luni de viaţă, această boală este cea mai frecventă cauză de anemie dobîndită acută după vîrsta de 1 an. Este primară sau secundară (boală „simptom“). *Forma primară* (idiopatică) poate urma după o infecţie recentă, rămasă necunoscută. *Forma secundară* realizează, de asemenea, două varietăţi: anemie hemolitică asociată cu o boală infecţioasă cunoscută (hepatită, pneumonie virală, mononucleoză infecţioasă) şi anemie hemolitică ca manifestare asociată în cursul unei boli autoimune generalizate (LED, Hodgkin, leucemie).

---

[1] Se consideră că triada anemie hemolitică microangiopatică, nefropatie şi trombocitopenie, cu debut acut, după o boală infecţioasă permite diagnosticul.

[2] Se recomandă totuşi heparină 50—100 mg/kg. corp/doză de 4—6 ori/zi. S-au încercat de asemenea azathioprina, ciclofosfamidă şi terapia fibrinolitică.

[3] Eritrocite proaspete, spălate. Nu se practică decît la valori ale Hb de 5—6 g/dl.

Patogenie. Hemoliza este indusă de anticorpii de suprafaţă, care învelesc eritrocitul (responsabili de testul Coombs, direct, pozitiv) şi/sau de anticorpii circulanţi (testul Coombs indirect, pozitiv).

Semne şi simptome clinice. Debutul este, de obicei, brusc, cu paloare intensă, astenie, uneori icter sau/şi hemoglobinurie şi splenomegalie. Se pot asocia semne de infecţie sau semnele bolii pe care o însoţeşte.

Hematologic, anemie normocromă şi normocitară, uneori foarte severă (Hb poate scădea la 3—4 g/dl). De obicei sînt prezente sferocite; după 24 de ore apar în sîngele periferic hematii nucleate şi reticulocitoza creşte foarte mult. De asemenea, sînt crescute leucocitoza şi numărul de trombocite. Mielograma prezintă hiperplazie eritroidă marcată. Testul Coombs direct şi/sau indirect este pozitiv. Bilirubinemia indirectă şi urobilinogenul urinar şi fecal sînt crescute.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe debutul brusc cu paloare, oboseală şi icter; splenomegalie; test Coombs pozitiv; reticulocitoză şi sferocitoză.

Diagnosticul diferenţial se face cu sferocitoza ereditară în criză (ambele boli dau hemoliză acută şi sferocitoză, dar testul Coombs este negativ în sferocitoză); cu alte anemii hemolitice (diferenţierea se face, de asemenea, prin testul Coombs, cu excepţia eritroblastozei în care testul Coombs este pozitiv).

Complicaţii: stare de şoc, în caz de anemie acută severă (necesită tratament de urgenţă), trombocitopenie autoimună asociată, complicaţii ale bolii primare (LED, limfom).

Tratamentul bolii primare (în formele de „anemie simptom“), transfuziile de sînge, imunosupresivele şi splenectomia sînt principalele proceduri terapeutice. Transfuzia de sînge este tratamentul de urgenţă al formelor acute (pentru evitarea unor incompatibilităţi, este preferabilă masa de eritrocite spălate). Terapia corticosteroidă sau imunosupresivă are ca obiectiv blocarea procesului imun. Se începe cu corticosteroizi (hidrocortizon 10 mg/kg. corp/zi, i.v., sau prednison, oral 2 mg/kg/zi). Dacă răspunsul este favorabil, se scade doza la interval de cîte o săptămînă pînă la doza minimă care asigură menţinerea remisiunii. Dacă răspunsul este nesatisfăcător, se folosesc imunosupresive (azathioprină), administrate separat sau în asociere cu cortizonul. Splenectomia poate da rezultate bune în 50% din cazuri.

Prognostic. În copilărie, boala este autolimitată în majoritatea formelor idiopatice, dar durata evoluţiei poate fi de luni sau ani. După vindecarea clinică, testul Coombs poate rămîne slab pozitiv mai mulţi ani. Formele secundare evoluează în relaţie directă cu boala primară.

DIATEZE HEMORAGICE

Purpura trombocitopenică idiopatică acută (PTIA)

Este cea mai frecventă diateză hemoragică a copilăriei mici şi cea mai obişnuită trombocitopenie. *Etiologic*, cam 50% din cazuri se datoresc sensibilizării consecutive unei infecţii virale (rujeolă, rubeolă, varicelă, infecţii virale respiratorii).

Patogenic, se consideră a fi vorba de o tulburare imunologică postinfecţioasă, deşi anticorpii trombocitari nu pot fi constant demonstraţi în faza acută a bolii. Se pare că splina are un rol major, sechestrînd trombocitele alterate de către anticorpi. Splinei i se atribuie şi un rol de control umoral în formarea şi eliberarea trombocitelor din măduvă. Caracterul acut şi generalizat al hemoragiilor în fazele precoce ale bolii a pus şi problema unei vasculite sau defecte endoteliale capilare concomitente (cu probabilitate, de asemenea, imună).

Clinic, debutul este acut, survenind uneori după 1—4 săptămîni de la o infecţie. Apar echimoze numeroase, localizate pretibial, peteşii şi epistaxis. Ulterior echimozele şi peteşiile se generalizează (aspect de piele de leopard sau de copil ciomăgit) şi, spre deosebire de hemofilie, în care hemoragiile sînt condiţionate de un traumatism, chiar minim, în PTIA pot fi spontane. Apar, în plus, gingivoragii şi sîngerări ale buzelor. Epistaxisurile devin trenante şi greu de controlat. Cea mai gravă determinare este hemoragia intracraniană, care survine însă numai la 1% din cazuri. În mod obişnuit nu există alte modificări clinice: starea generală se menţine bună (dacă hemoragiile nu sînt masive), ficatul, splina şi ganglionii au aspect normal. Există şi *forme clinice* cu debut insidios, echimoze moderate şi cîteva peteşii.

Examene de laborator. Numărul de trombocite este scăzut (obişnuit, sub 40 000—50 000/mm^3, uneori, sub 20 000/mm^3), sărăcia în trombocite putînd fi evaluată şi pe frotiul sanguin. Timpul de sîngerare este prelungit, testul garoului este pozitiv, retracţia cheagului este anormală. Timpul parţial de tromboplastină (TPT) şi timpul de trombină (TT) sînt normale, deşi consumpţia protrombinei este uşor scăzută. Anemia nu este prezentă decît în cazurile cu sîngerare abundentă. Numărul de leucocite şi formula leucocitară sînt normale. Mielograma evidenţiază megacariocite în număr crescut, în mare parte imature (citoplasma intens bazofilă) şi netrombocitogene (fig. 121). Seriile eritrocitară şi granulocitară (cu excepţia unei eozinofilii moderate) sînt normale. Aspectul *histologic* al *splinei* este caracteristic (fig. 122).

Diagnosticul diferenţial se face cu: procese medulare aplastice sau infiltrative (anemii aplastice, leucemie, invadarea măduvei cu alte celule); boala hepatică primară; splina congestivă (sindrom Banti); lipidoze şi reticuloendotelioze (în rarele forme splenomegalice); lupus eritematos diseminat; trombastenie sau purpure netrombocitopenice (numărul de trombocite este normal); anomalii de agregare a plachetelor; trombocitopenii induse de medicamente; sindromul Wiskott-Aldrich (se adaugă eczema şi deficienţele imune); deficienţa de trombopoetină; trombocitopenia hipoplastică congenitală (cu amegakariocitoză şi malformaţii asociate).

Evoluţia. Formele postinfecţioase sînt, de obicei, autolimitate. Faza acută durează obişnuit 1—2 săptămîni dar în

Fig. 121. Megacariocit netrombocitogen în purpura trombocitopenică idiopatică.

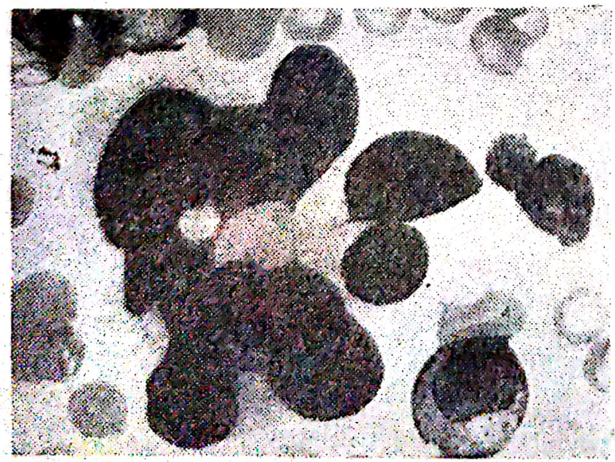
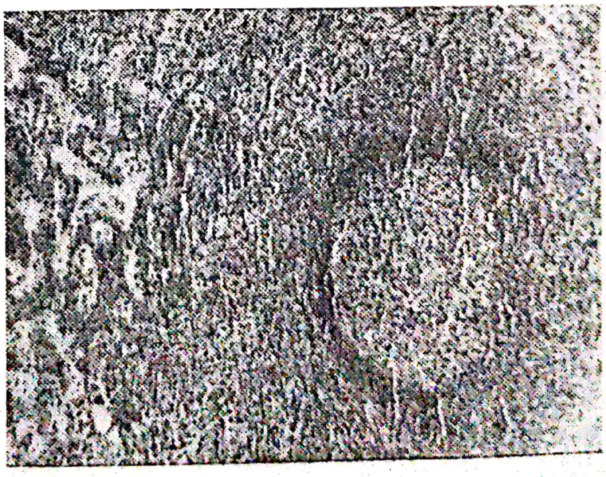


Fig. 122. Purpură trombocitopenică idiopatică cronică; aspectul histopatologic al splinei extirpate. Folicul limfoid, sinusuri venoase dilatate, trombi plachetari.



rare cazuri se poate prelungi la 8—12 săptămîni; 75% din cazuri se vindecă spontan şi complet în cîteva luni (pînă la 3 luni), iar 90% în 9—12 luni de la debut. Recidivele sînt rare. Cronicizarea este, de asemenea, rară în copilărie. Numai puţine cazuri sînt refractare la terapie şi se cronicizează, fiind considerată cronică, boala care nu s-a vindecat după 12 luni.

Complicaţii: hemoragii severe în organele vitale, inclusiv creierul (complicaţii primare); complicaţii de tip cortizonic (iatrogene) sau infecţioase (mai frecvent sub vîrsta de 2 ani şi la splenectomizaţi).

Tratamentul include măsurile generale, corticoterapia, transfuziile, splenectomia şi alte tratamente. *Măsurile generale* vizează evitarea traumatismelor. *Corticoterapia* reprezintă tratamentul de elecţie dacă tendinţa la hemoragii este semnificativă. Deşi nu reduce numărul cazurilor cronice, micşorează severitatea şi scurtează durata fazei iniţiale. Se începe cu prednison 1 mg/kg. corp/zi şi se continuă cu această doză pînă la obţinerea remisiunii (dispariţia purpurei şi creşterea numărului de trombocite la normal) sau timp de 3 săptămîni. Chiar dacă nu se obţine remisiunea, cura de atac nu trebuie prelungită mai mult de 3 săptămîni (poate deprima măduva). Dacă trombocitopenia persistă, se poate face după 4—6 săptămîni o nouă cură de atac. În cazurile cronice, corticoterapia (5—10 mg) poate avea efect „nespecific“ vascular, dar poate să nu determine o creştere a trombocitelor. În formele medii nu este obligatorie corticoterapia. Pentru transfuzii se poate folosi sînge integral, proaspăt, masă trombocitară sau plasmă. Sîngele proaspăt aduce beneficii tranzitorii în formele abundent hemoragice, deşi timpul de supravieţuire a trombocitelor în acest produs biologic este foarte scurt. Dacă hemoragia „pune viaţa în pericol“, se preferă concentratul (masa) trombocitară. Plasma proaspătă sau congelată (20—30 ml/kg. corp) poate produce remisiuni în formele acute (prin factori plasmatici stimulatori ai trombocitelor), dar este mai des folosită în doze mici (10—20 ml/kg. corp) în fazele cronice. Splenectomia se practică obişnuit în formele severe care nu răspund la corticoterapie sau la alte tratamente timp de 6—12 luni şi în formele cronice. Produce remisiuni permanente în majoritatea cazurilor (50—75% din cazuri). Poate ea însăşi să se complice cu sîngerare; de aceea bolnavul va fi pregătit cu masă trombocitară şi creşterea dozei de prednison la un nivel maxim, în timpul şi după intervenţie. După splenectomie, numărul de trombocite creşte aproape de 1 milion, dar de obicei, nu este necesară terapia anticoagulantă. Splenectomia măreşte susceptibilitatea la infecţii, în special la copiii sub 2 ani. Se recomandă penicilino-profilaxie cel puţin 1 an după splenectomie şi temporizarea intervenţiei pînă după această vîrstă. Alte tratamente cuprind antibioticele, în caz de infecţii. Vitaminele K şi C nu au efecte terapeutice dovedite.

Prognosticul este bun: 90% din cazuri se vindecă complet în copilărie. Incidenţa remisiunilor spontane este mai mare decît la adult.

Purpura vasculară Schönlein-Henoch

(purpura reumatoidă)

Este o diateză hemoragică în care defectul de hemostază se află la nivelul *vaselor mici* cutanate, gastro-intestinale, renale *(vasculită* cutanată şi pluriorganică*)*. Este cea mai frecventă purpură netrombocitopenică la copil.

Etiologia. Boala poate apărea la orice vîrstă (fiind mai frecventă la copil), dar incidenţa maximă se înregistrează între 2 şi 8 ani, sexul masculin fiind de 2 ori mai des afectat decît sexul feminin. *Cauza* este necunoscută. Boala poate urma unei infecţii a tractului respirator, uneori cu streptococ beta-hemolitic grup A. Au mai fost incriminaţi şi alţi factori: rubeola, vaccinarea antivariolică, alergeni alimentari (ciocolată, lapte, ouă), înţepături de insecte, ser de cal, medicamente (aspirină; antibiotice, mai ales penicilină), expunere la frig.

Patogenic, pare să fie vorba de o reacție de hipersensibilitate. Copiii afectați prezintă cu incidență sporită și alte stări alergice. Există unele similitudini cu RAA, artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, eritemul polimorf și boala serului. Aceste înrudiri au generat tendința includerii bolii în categoria bolilor imunoalergice, imune sau de colagen.

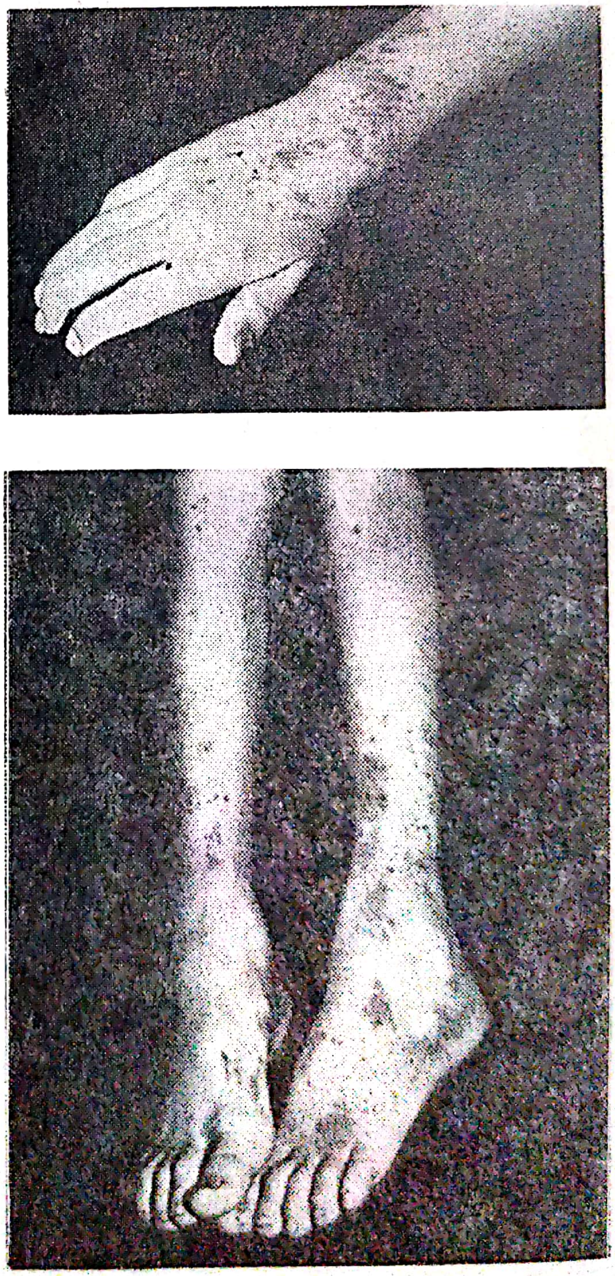
Semne și simptome clinice. Debutul este acut, cu manifestări care par inițial severe și se desfășoară treptat (progresiv) „eșalonîndu-se" pe o perioadă de cîteva săptămîni. În 1/2 din cazuri debutul este marcat numai de febră mică și o stare de „proastă dispoziție". În *perioada de stare*, există 4 tipuri de manifestări clinice apărute separat, în totalitate sau în cele mai diverse asocieri: manifestări cutanate și subcutanate, articulare, renale și gastrointestinale.

Manifestările cutanate (fig. 123.A și B) și subcutanate sînt cele mai constante. De obicei, dar nu constant, preced alte manifestări și apar inițial la extremitățile inferioare, avînd aspect de *rash* urticarian localizat, care se distribuie caracteristic pe glezne, coate și fese, devine maculopapulos și evoluează de la roșu la palid. În unele cazuri, *rash*-ul se generalizează. Elementul purpuric are diametrul de cîțiva milimetri, dar majoritatea sînt mai mari. Pot apărea și peteșii cu aceeași distribuție ca a *rash*-ului și, în special, erupții eritematoase și urticariene care pot deveni hemoragice. *La copiii mici* edemul gleznelor, mîinilor și picioarelor este obișnuit. Erupțiile cutanate pot persista cîteva săptămîni, fiind continue sau tranzitorii (extrem de rar, luni). *Pruritul* este rar. *Epistaxisul* este de asemenea rar.

Manifestările articulare (forma Schönlein) survin în 2/3 din cazuri, mai frecvent la genunchi și glezne. Articulația este tumefiată, în tensiune, dureroasă la mobilizare. În articulație poate exista lichid seros, nehemoragic, cu numeroase leucocite. Manifestările articulare dispar în cîteva zile fără să lase sechele, dar pot reapărea în cursul bolii, evoluînd în același mod.

Manifestările gastro-intestinale apar în 1/2—1/3 din cazuri (forma Henoch) și se

Fig. 123. A și B. Purpură Schönlein-Henoch; aspect clinic.



traduc frecvent prin colici abdominale însoţite de vărsături. Melena poate fi prezentă (alteori există hemoragii oculte). La 1/2 din bolnavii cu manifestări digestive există hematemeză.

Manifestări renale. Nefrita survine în aproximativ 1/4—1/2 din cazuri, semnul cel mai constant fiind hematuria (uneori singurul semn). Potenţial este cea mai severă manifestare a bolii, pentru că boala renală se poate croniciza. Faza acută debutează în cursul primei săptămîni de boală. În afară de hematurie mai pot fi notate: oligurie, azotemie moderată şi hipertensiune. În unele cazuri există în plus: proteinurie cu hipoalbuminemie şi edeme, aşa încît asemănarea cu glomerulonefrita poststreptococică devine mare, diferenţierea neputîndu-se face decît prin evoluţie, biospie renală şi —eventual—etiologie diferită (deşi clinic participarea renală depăşeşte rar 50% din cazuri, prin biopsie a fost demonstrată o incidenţă mai mare de 80%). Cronicizarea (consecinţă a bolii renale progresive), apare la 6—36% dintre copiii care în faza acută a bolii prezintă hematurie şi proteinurie.

Examene de laborator. Cea mai izbitoare trăsătură a acestei boli purpurice este *normalitatea testelor hematologice:* numărul normal de trombocite (în unele cazuri chiar crescut), testele funcţionale trombocitare normale, timpul de sîngerare, testul garoului (în 25% din cazuri poate fi alterat); timpul de coagulare şi retracţia cheagului normale. Dintre celelalte examene de laborator reţinem: accelerarea moderată a VSH; complementul seric normal; celule lupice, factor reumatoid şi factori antinucleari absenţi; leucocitoză moderată cu rară eozinofilie; uneori, anemie posthemoragică; modificări urinare frecvente: hematurie, albuminurie, leucociturie, cilindrurie (rară); hemoragii macroscopice sau oculte în scaun; retenţie azotată (uneori); hiperalbuminemie, în formele severe (prin proteinurie sau enteropatie, demonstrabil radioactiv); IgA crescute în 10—20% din cazuri, după 3 luni de la apariţia *rash*-ului; titrul ASLO şi al altor anticorpi streptococici înregistrează modificări fără diferenţe semnificative faţă de populaţia generală; aceeaşi constatare pentru prezenţa în faringe a streptococului beta-hemolitic grup A.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte purpure, în special cu PTI; *rash*-ul septicemic, în special din meningococcemii (generalizat, hemocultură pozitivă, izolarea germenilor în leziunea cutanată); endocarditele septice cu embolii septice cutanate; vasculitele toxice; infecţiile virale; rickettsiozele, abdomenul dureros acut de alte cauze; bolile de colagen.

Tratamentul este nespecific: simptomatic (sedative, antihistaminice şi aspirină) pentru febră, stare de rău, *rash* şi edeme; *corticoterapia* poate aduce îmbunătăţiri spectaculoase în edemul facial şi al scalpului, în durerile abdominale şi articulare (indicaţii speciale în manifestările neurologice, poate preveni hemoragiile, obstrucţiile şi perforaţiile intestinale; nu are efect în faza acută a bolii renale şi nu previne cronicizarea): Prednison 1—2 mg/kg. corp/zi. Aspirina ameliorează fenomenele articulare. *Penicilina G cristalină*, administrată 10 zile, este indicată dacă este prezent streptococul hemolitic în exsudatul faringian sau dacă titrul ASLO este crescut. Profilaxia penicilinică de lungă durată este indicată numai atunci cînd etiologia streptococică este bine dovedită. *Hipotensoarele* sînt rareori indicate. *Imunosupresoarele* sînt prescrise în nefrita persistentă. Repausul la pat accelerează dispariţia purpurei.

Hemofilia A

Este o boală ereditară recesivă X-lincată. Are manifestări clinice la băieţii hemizigoţi; femeile heterozigote sînt asimptomatice, jucînd însă rolul de transmiţătoare[1]. Pot apărea şi cazuri sporadice care reprezintă mutaţii noi. Are drept *cauză* scăderea pînă la dispariţie a activităţii factorului VIII (factor antihemofilic sau FAH). Se consideră că 80% din cazurile de hemofilie sînt hemofilii A, determinate de o genă purtată de cromozomul X care produce depresiune severă a nivelului factorului VIII din plasmă. Studii recente au demonstrat că în sîngele hemofilicului este prezent un material antigenic, similar factorului VIII dar lipsit de activitate coagulantă. În 80% din cazuri anamneza familială este pozitivă. Gravitatea clinică depinde de nivelul factorului VIII în plasmă, cazurile severe avînd mai puţin de 1—3% din nivelul normal. Gravitatea tinde să fie aceeaşi într-o familie dată.

---

[1] Prin tehnicile obişnuite de laborator nu poate fi detectată starea de purtătoare dar tehnici mai noi oferă această posibilitate, permiţînd formularea unui consult genetic eficient.

Clinic, formele severe se caracterizează prin episoade hemoragice survenite frecvent, provocate de traumatisme minime. Severitatea clinică depinde de nivelul factorului VIII în plasmă (în cazuri severe sub 1—3%) şi tinde să fie constantă în aceeaşi familie. Sînt implicate: pielea şi ţesutul subcutanat (echimoze cu centrul infiltrat şi periferia albăstruie, evoluînd spre verde-gălbui şi hematoame subcutanate voluminoase); mucoasele (epistaxis, gingivoragii, hemoragii conjunctivale); viscerele (hemoragiile intracraniene sînt cele mai grave şi apar în aproximativ 10% din cazuri); mai pot surveni hemoragii digestive şi hematurii. Hemoragiile linguale sînt frecvente, antrenînd dificultăţi de hemostază locală. Pot fi implicate de asemenea şi articulaţiile. Artropatia hemofilică este cea mai infirmizantă manifestare, deoarece duce la hemartroză cronică cu anchiloză, fibroză şi contracturi; interesează cel mai frecvent genunchii şi coatele. Peteşiile lipsesc. Fiindcă factorul VIII nu traversează placenta, tendinţa de sîngerare este prezentă din perioada neo-natală (la secţionarea cordonului).

Examenele de laborator. În formele severe, FAH (VIII) circulant este aparent absent; în formele uşoare, activitatea factorului VIII este redusă. Copiii cu nivel mai mare de 5% pot să nu aibă hemoragii spontane („hemofilia uşoară") ci numai sîngerări prelungite după extracţii dentare, intervenţii chirurgicale sau traumatisme. Purtătoarele de sex feminin pot avea în 70% din cazuri o activitate a factorului VIII de 70% sau mai mică. Dacă se adaugă şi elemente de boală Willebrand sau anticoagulanţi circulanţi, tara devine simptomatică; la fel, dacă tatăl este hemofilic iar mama purtătoare. În *practică*, se evaluează producerea scăzută a tromboplastinei plasmatice intrinseci prin determinarea: timpului de coagulare (TC) a sîngelui total (mult crescut); timpului parţial de tromboplastină (TPT) mult prelungit; timpului de generare a tromboplastinei, anormal; şi a timpului de consumare a protrombinei (este scăzut: 10—12 sec.; martor 45—55 sec.). Consumpţia protrombinei este aşa de marcat implicată încît timpul de protrombină poate deveni similar în ser şi plasmă. În cazuri mai puţin severe pot fi anormale numai TPT şi testul de generare a tromboplastinei. Timpul de sîngerare şi timpul de protrombină într-un stadiu sînt normale. Diagnosticul este confirmat de incapacitatea de corectare a unei plasme cu defect cunoscut de factor VIII, a testelor TPT şi TGT.

Complicaţii. Cea mai frecventă complicaţie este *ankiloza* articulaţiilor care au prezentat în numeroase rînduri revărsate hemoragice. Producerea *anticoagulanţilor circulanţi* care inhibă FAH face tratamentul inoperant, reprezentînd cea mai „înspăimîntătoare" complicaţie a bolii. Formarea de *pseudotumori* este cea de a treia complicaţie posibilă. Este consecinţa secreţiei seroase, fibrozei şi depunerii de calciu ca urmare a sîngerărilor multiple (se face diagnosticul diferenţial cu tumori osoase sau ale ţesuturilor moi).

Tratamentul include *prevenirea traumatismelor* şi *terapie de substituţie* (cînd apar episoade hemoragice). Scopul terapiei este creşterea factorului VIII în plasmă la un nivel minim pentru asigurarea hemostazei. Aceasta se obţine prin perfuzii intravenoase de plasmă proaspătă sau concentrate de plasmă. Nivelul factorului VIII poate fi efectiv crescut prin perfuzie de *plasmă proaspătă* sau de *plasmă proaspătă congelată*, în doză de 10—15 ml/kg. corp la fiecare 12 ore. Se poate menţine astfel un nivel plasmatic între 10—25% din normal. Din cauza riscului supraîncărcării circulatorii nu se va depăşi cantitatea de 30 ml/kg. corp/24 ore. Tratamentul a fost considerabil uşurat prin folosirea *concentratelor de factor VIII* care permit o estimare mai precisă a dozei necesare pentru atingerea nivelului antihemofilic util. Prin definiţie, 1 ml de plasmă normală conţine 1 u. factor VIII. Întrucît volumul plasmatic este de aproximativ 45 ml/kg este necesar să se perfuzeze 45 u./kg, factor VIII pentru a creşte nivelul la hemofilicul primitor de la 0% la 100% din normal. O doză de 25—50 u./kg, factor VIII este obişnuit administrată pentru a se obţine o creştere a nivelului de factor VIII, la primitor, de 50—100%. Prin faptul că timpul de înjumătăţire a factorului VIII este de aproximativ 8—12 ore sînt necesare perfuzii repetate pentru menţinerea nivelului de activitate dorit[1]. În caz de hemoragii severe (intracraniană, retroperitoneală) sau înainte de intervenţii chirurgicale nivelul trebuie crescut la 70—100% din normal. În acest mod se poate conta că nivelul se menţine peste 50% timp de aproximativ 48 ore. Obişnuit se foloseşte crioprecipitatul preparat din plasmă proaspătă. Din 250 ml plasmă proaspătă se produce crioprecipitat cu un conţinut de 75—100 u. factor VIII. O pungă sau flacon de crioprecipitat obţinut din 250 ml plasmă, administrat pe 5 kg greutate corporală poate creşte nivelul de FAH al primitorului la aproximativ 50% din normal dar în scop terapeutic nu sînt necesare asemenea performanţe. Există şi preparate care conţin mari cantităţi de factor VIII relativ pur, şi care se distribuie ca pulbere liofilizată, în flacoane de 250 u şi sînt reconstituite prin dizolvare înainte de folosire. Din cauza eficienţei lor şi a conţinutului relativ scăzut în proteine, aceste produse permit restaurarea rapidă a nivelului hemostatic normal prin folosirea unor cantităţi volumetric mici. Unele concentrate de factor VIII pot conţine izohemaglutinine anti-A şi anti-B. Dacă sînt administrate cantităţi mari la indivizii din grupa A sau B, poate surveni hemoliza. Hiperfibrinogenemia poate fi de asemenea observată ca urmare a unui conţinut mare în fibrinogen. Cînd copilul hemofilic are sîngerări importante se folosesc şi proceduri hemostatice *locale:* aplicaţii de gheaţă şi compresiune. În *hemartrozele obişnuite*, terapia cu plasmă sau concentrate de plasmă vizează creşterea imediată a factorului VIII la 50% şi menţinerea sa la cel puţin 25%, timp de 48—72 ore. *Imobilizarea* este iniţial indicată dar mişcările pasive vor fi începute după 48 de ore, pentru prevenirea redorii şi fibrozei. Necesitatea *aspirării* sîngelui din articulaţie este controversată. Cînd pielea de deasupra articulaţiei este în mare tensiune, aspiraţia sîngelui, după administrarea unei cantităţi adecvate de factor VIII, poate atenua durerea. Terapia de substituţie rămîne însă cea mai importantă procedură terapeutică a hemartrozei şi, asociată cu tratamentul ortopedic, poate preveni deformările articulare severe şi infirmitatea.

Cînd apar hemoragii în organe vitale (creier, de exemplu) sau cînd sînt efectuate intervenţii chirurgicale, este indicată terapia intensivă cu concentrate de factor VIII pentru menţinerea nivelului plasmatic la aproximativ 70—75%. Venopuncturile vor fi practicate numai la venele superficiale. Puncţia venelor femurale şi jugulare interne este hazardată. Prepararea concentratelor de factor VIII a permis şi elaborarea unor „programe pilot" pentru tratament la domiciliu (autotratament) sau chiar practicarea unei terapii „profilactice". Există dovezi convingătoare că tratamentul precoce al hemofiliei reduce disabilitatea şi deformaţiile precum şi cantitatea de produs biologic ce trebuie administrat şi durata tratamentului de substituţie în episoadele hemoragice. Un mic număr de bolnavi cu hemofilie devin refractari la terapia cu factor VIII din cauza dezvoltării *inhibitorilor circulanţi sau anticorpilor*. Apariţia acestora nu este în legătură cu numărul transfuziilor de plasmă. Sînt IgG-globuline, specific active asupra factorului VIII. În aceste cazuri este necesară exsanguinotransfuzia cu sînge proaspăt sau doze masive de concentrat de factor VIII.

---

[1] Doza administrată poate fi calculată după formula: u. FAH = Greut. (kg) × procentajul dorit *in vivo* × 0,5. În hemoragiile deschise tratamentul va fi continuat 2—3 zile, după extracţii dentare sau epistaxis şi 7—10 zile în plăgi chirurgicale (hemostaza se realizează la nivele de 30—35% ale FAH). În sîngerări ale mucoaselor durata terapiei poate fi scurtată dacă este administrat un inhibitor fibrinolitic (acid aminocaproic 100 mg/kg. corp. oral. la 6 ore, pînă la vindecare).

Coagularea diseminată intravasculară (CDI)

CDI este un fenomen patologic caracterizat prin activarea *(in vivo)* a mecanismului coagulării, ceea ce conduce la formarea intravasculară de trombi în sectorul microcirculaţiei. Coagularea urmează secvenţa dinamică obişnuită, dar este de o intensitate ce depăşeşte capacitatea mecanismelor compensatorii. Rezultă „consumarea“ fibrinogenului, a factorilor plasmatici V şi VIII, scăderea numărului de trombocite (coagulopatie de consum) şi tendinţa la sîngerare. Sindromul trebuie înţeles ca o asociere „paradoxală“ între tromboze şi hemoragii.

În etapa următoare intervine fibrinoliza „reacţională“ (care permite repermeabilizarea vaselor şi protejarea ţesuturilor) dar care la rîndul ei poate agrava tendinţa la hemoragie (produşii de degradare ai fibrinogenului au acţiune inhibitoare asupra coagulării).

Etiologie. CDI este un sindrom; apare ca o complicaţie sau este un mecanism intermediar într-o largă gamă de boli, la copil. În tabel este prezentată o însuşire (care nu este exhaustivă) a situaţiilor asociate cu CDI la copil (tabelul 105).

Patogenie. Se pot individualiza mai multe mecanisme de iniţiere a coagulării intravasculare.

TABELUL 105

Etiologia CDI la copil

(după C. F. Abildgaard, modificat)

A. Acut:	
1. Infecţii grave	— bacteriene: — gram negativi (meningococ, Esch. coli, pseudomonas); — gram pozitivi (stafilococ, streptococ, pneumococ) — virale — rickettsiene — parazitare (malarie) — micotice
2. Şoc	— hemoragic — traumatic — anafilactic — postoperator — arsuri
3. Tulburări ale perioadei neonatale	— infecţii intrauterine — toxemie maternă — detresa respiratorie a nou-născutului
4. Alte cauze	— anoxie acută — hemoliză intravasculară (transfuzii incompatibile) — purpura fulminans — muşcătura de şarpe — sindrom hemolitic-uremic? — purpura trombotică trombocitopenică? — boli congenitale de cord cianogene?
B. Subacut:	— Leucemie acută promielocitară
C. Cronic:	— Hemangiom gigant (sindrom Kassabach Merrit)

1. CDI poate fi declanşat *direct*. Prin pătrunderea în circulaţie a enzimelor proteolitice din *veninul de şerpi*, se produce transformarea fibrinogenului în fibrină.

2. Una din cele mai frecvente eventualităţi este pătrunderea în fluxul sanguin a *tromboplastinei tisulare*, aşa cum se întîlneşte după traumatisme întinse, arsuri, operaţii pe organe bogate în tromboplastină, deslipire de placentă, embolie cu lichid amniotic, leucemie cu promielocite.

3. O altă cauză recunoscută ca majoră este *endotoxina bacteriilor gram negative*.

Modul în care se declanşează coagularea nu este bine elucidat (pare identic cu fenomenul experimental Schwartzman). Fenomenul Schwartzman rezultă din injecţia succesivă a 2 prize de endotoxină bacteriană la iepure. Prima injecţie (preparatoare) ţinteşte unii factori de coagulare care devin „activaţi" dar dispar rapid din circulaţie fiind „curăţaţi" de SRH. La a doua injecţie (provocatoare), SRH fiind „blocat" şi funcţional inapt, se instalează CDI semnificativă. Se poate obţine acelaşi efect de la prima injecţie dacă SRH este blocat prin administrarea de colorant. Se pare că endotoxina activează factorul Hageman. Efectul major se exercită asupra granulocitelor şi trombocitelor, care eliberează factorii tromboplastici. Se mai produce şi leziunea celulelor endoteliale, activîndu-se sistemul intrinsec al coagulării.

4. CDI se poate instala în stările de şoc de diferite etiologii dar orice coagulare diseminată poate avea acţiune şocogenă. Debutul fenomenelor este vasoconstricţia microcirculaţiei şi scăderea fluxului sanguin sub nivelul critic. Sîngele stagnează la acest nivel („lac" sanguin). În etapa următoare se instalează fenomenul „sludge" (fenomen de agregare celulară, de alipire a celulelor sanguine stagnante), favorizat de circulaţia încetinită. În continuare, „lacul" se transformă în „mlaştină". Este debutul fenomenelor de CDI, favorizate de circulaţia stagnantă şi acidoză, situaţie comună oricărei stări de şoc. Acidoza are acţiune „pro-sludge" şi de asemenea inactivează heparina fiziologică, determinînd şi hiperactivitate tromboplastică (necroza celulară legată de ischemie eliberează tromboplastină tisulară). Acidoza frînează activitatea SRH.

5. O altă eventualitate de declanşare a CDI o constituie complexele antigen-anticorp, situaţie întîlnită în şocul anafilactic, alergia la medicamente. Complexele imune afectează trombocitele ducînd la eliberarea factorului 3 şi 4 plachetar.

Prin una din variantele citate se declanşează „*in vivo*" cascada coagulării. În mod normal, intervine mecanismul de „clearence" al SRH, care captează elementele activate ale coagulării (tromboplastina, fibrina). Sindromul apare dacă acest mecanism funcţionează defectuos, dacă este „blocat" sau „suprasaturat", CDI însăşi ducînd la suprasaturare SRH. Se produce activarea trombinei, transformarea fibrinogenului în fibrină şi depunerea cheagurilor la nivelul microcirculaţiei. Se instalează hipoxie locală ducînd la eliberarea din endoteliu a activatorilor plasminogenului. Plasminogenul se transformă în plasmină care prin acţiune proteolitică lizează fibrina depusă. S-a declanşat astfel fibrinoliza reacţională, avînd rolul repermeabilizării micii circulaţii.

După acest proces survine un fenomen de „*rebound*" cu supraproducţia accelerată a factorilor care s-au consumat intempestiv în procesul coagulării intravasculare. Acest aspect este important de cunoscut pentru diagnostic.

Anatomie patologică. Leziunea histopatologică este fără legătură cu tabloul clinic şi uneori nu surprindem trombi pe secţiuni, natura lor tranzitorie fiind urmarea fibrinolizei concomitente. Semnătura histopatologică a sindromului este demonstrarea de microtrombi (arteriolari sau capilari) în microcirculaţie. Aceştia pot fi de diferite tipuri, mai caracteristici dovedindu-se trombii fibrino-leucocitari. Se insistă asupra diferenţierii (uneori dificilă) de trombii apăruţi *post-mortem*.

Clinic, sindromul CDI apare de obicei într-un context foarte grav. Pentru punerea diagnosticului este necesar să existe un mare grad de suspiciune din partea medicului. Sindromul se manifestă prin instalarea brutală a unei hipotensiuni inexplicabile şi apariţia tendinţei la hemoragii (de la sîngerare clinic dramatică-hematemeză, vărsături „în zaţ de cafea", melenă, sîngerare la locurile de injecţie, hematoame musculare, revărsate de sînge în seroase, la sîngerări medii — purpură simplă sau echimotică — pînă la dovezi biologice evidenţiabile numai prin examene de laborator). Alături de aceste manifestări „precoce" putem fi şi martorii unor manifestări „tardive" (efectul morfologic tisular) care constau din cicatrice necrotice sau gangrene apărute după întreruperea perfuziei tisulare prin trombii vasculari. În acest tip de fenomene vor fi încadrate necroza corticală bilaterală (avînd ca semn clinic anuria şi hiperazotemia) şi hemoragia din suprarenală întîlnită în sindromul Waterhouse-Friederichsen.

Examenul de laborator este esenţial pentru susţinerea diagnosticului. În formele uşoare sau fruste diagnosticul este foarte dificil, scăderile tranzitorii ale activităţii factorilor de coagulare putînd fi urmate de creşteri supranormale (reacţionale). Bolnavul are anemie şi hiperreticulocitoză (datorită hemoragiei şi hemolizei). Diagnosticul de laborator se bazează pe demonstrarea trombocitopeniei şi a consumului unor factori ai coagulării (fibrinogen, protrombină, factor V şi VIII). Factorii „neconsumabili“ (VII, X, IX, XII) rămîn în concentraţii normale. Fibrinogenul scade semnificativ (sub 100 mg%). Timpul de protrombină se prelungeşte prin consumul factorului V. PTT (timpul parţial de tromboplastină) creşte prin scăderea factorului VIII. Timpul de trombină este prelungit datorită scăderii fibrinogenului şi prezenţei FDP (produşi de degradare a fibrinei). Se atrage atenţia că retracţia cheagului poate fi fals normală, fibrinogenopenia fiind cauză de retractilitate crescută. TS este prelungit, chiar în cazurile cu număr normal de trombocite, datorită prezenţei FDP. Se mai folosesc „teste de paracoagulare“. În CDI monomerii de fibrină rămîn în soluţie formînd complexe cu FDP sau chiar cu fibrinogenul. Unii agenţi paracoagulanţi (etanolul, sulfatul de protamină) disociază aceste complexe iar monomerii eliberaţi formează fibrină insolubilă (vizibilă cu ochiul liber, sub formă de flocoane). Evidenţierea monomerilor de fibrină este o dovadă a faptului că trombina a acţionat asupra fibrinogenului şi pledează pentru diagnosticul de CDI. „Paracoagularea“ este specifică şi independentă de mecanismele fibrinolitice. FDP pot fi detectaţi în ser cu anticorpi antifibrinogen. Se pot folosi tehnici imunologice (imunodifuziune şi imunelectroforeză). Există un test *screening* pentru determinarea fibrinogenului (se folosesc particule de latex pentru vizualizarea unei reacţii de aglutinare). Prezenţa hemolizei microangiopatice (demonstrată prin existenţa pe frotiu a unor hematii cu forme „bizare“, în coif, schizocite, triunghiulare, distorsionate) este o dovadă a trecerii hematiilor prin zone îngustate datorită depozitelor de fibrină în microcirculaţie.

Diagnostic. Datorită dificultăţilor de diagnostic existente s-a propus un scor (Whaun şi Oski) care, utilizînd criterii clinice şi de laborator permite susţinerea diagnosticului de CDI atunci cînd sînt întrunite 7 sau mai multe puncte (vezi tabelul 106). Sînt prevăzute şi situaţiile cu creşteri supranormale a factorilor de coagulare apărute postcritic şi considerate şi ele semnificative pentru susţinerea diagnosticului.

TABELUL 106

Criterii de diagnostic în CDI
(după J. M. Whaun şi F. A. Oski)

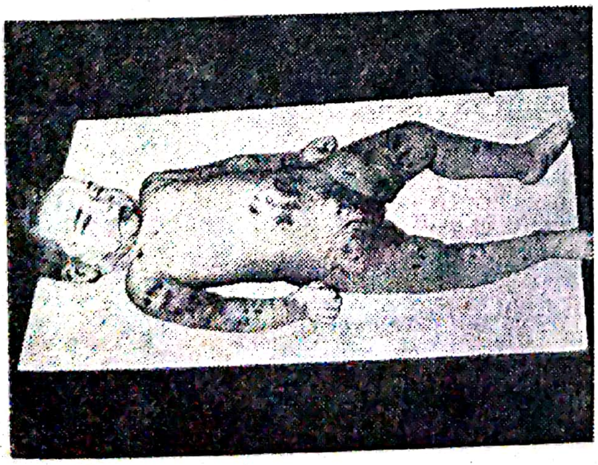
	Nota
A. Clinice	
Septicemie	1
Sîngerări/peteşii	1
Gangrenă	1
Tromboză	1
B. Laborator	
Anemie cu fragmentarea celulelor roşii	2
Trombocitopenie (sub 150 000)	2.
FDP în ser (peste 1 : 4)	2
Timp de protrombină prelungit sau timp parţial de tromboplastină prelungit	1
Timp de trombină anormal	1
Scăderea factorului V (sub 55%)	1 (peste 125% = 1/2)
Scăderea factorului VIII (sub 50%)	1 (peste 175% = 1/2)
Scăderea fibrinogenului (sub 200 mg%)	1 (peste 400 mg% = 1/2)

Forme clinice de CDI. O parte din eventualităţile clinice care se pot însoţi de CDI au fost deja trecute în revistă la capitolul „Patogenie".

Purpura fulminans este un sindrom grav care poate apărea în orice infecţie bacteriană sau virală foarte gravă. Se manifestă clinic prin purpură peteşială şi echimotică, difuză şi simetrică (urmată de ulceraţii şi necroze ale pielii), localizate în special la membrele inferioare. Totul apare într-un cadru de o toxicitate extremă, cu mortalitate foarte mare. Sindromul biologic şi histopatologia sugerează prezenţa unei CDI. Heparina adăugată dozelor mari de cortizon, antibioterapiei şi măsurilor energice de deşocare a adus unele rezultate favorabile.

Purpura fulminans meningococică cunoscută şi sub numele de *sindrom Waterhouse-Friderichsen* apare în cadrul unei septicemii meningococice, în care atingerea meningeală rămîne pe plan secundar. LCR poate fi clar la debut, dar meningococul se poate cultiva prin hemocultură, prelevări faringiene şi prin culturi din LCR. Clinic, prezintă asemănări cu forma precedentă. A fost individualizată ca formă clinică datorită circumstanţelor etiologice în care apare (tabloul clinic sugerînd un şoc endotoxinic, cu CDI), şi datorită faptului că în deprecum scrierea „princeps" se considera că starea de şoc se datoreşte hemoragiilor în suprarenală, care se găsesc cu regularitate la necropsie. Azi nu se mai admite această explicaţie (chiar în cazurile cu leziuni extensive în suprarenală nivelul seric al steroizilor a fost găsit normal). Din următoarele 5 elemente de prognostic, asocierea a cel puţin 3 are prognostic prejorativ (purpură extensivă, şoc, absenţa semnelor meningeale, leucocitoză şi VSH normală). Starea de şoc hotărăşte în final prognosticul extrem de grav al acestor cazuri.

Fig. 124. Sindrom Waterhouse-Friederichsen; aspect clinic.



CDI din leucemia cu promielocite. Se crede că este vorba de fibrinoliză crescută în asociere cu depleţia factorilor V şi VIII. Se acceptă că celulele tumorale eliberează material tromboplastic. Pentru că în leucemie trombocitopenia face parte din tabloul bolii, diagnosticul se va baza pe studiul coagulării.

CDI din hemoliza intravasculară. Hemoliza intravasculară se soldează cu eliberarea de material tromboplastic din membrana globulelor roşii. Apare după transfuzii incompatibile şi niciodată în anemii hemolitice cronice.

Sindromul Kassabach-Merrit descris în anul 1940 asociază prezenţa unui hemangiom uriaş cu anemie şi trombocitopenie şi tendinţa la hemoragii. Se consideră că reprezintă un exemplu tipic de CDI cronică, stagnarea sîngelui la nivelul angiomului constituind o condiţie avantajoasă pentru fenomenul *sludge* şi declanşarea unei CDI de tip local. Studiul cu fibrinogen marcat cu Iod radioactiv a dovedit acumularea substanţei la nivelul hemangiomului. Acesta are evoluţie favorabilă sub cortizon şi radioterapie.

CDI la nou-născut. Se întîlneşte după asfixie la naştere, în asociere cu detresa respiratorie idiopatică a nou-născutului, infecţii intrauterine sau postnatale. Diagnosticul este greu de susţinut pentru că o parte din factorii coagulării (cei dependenţi de vitamina K) pot fi scăzuţi. S-a propus ca test corectarea lor cu 0,1 mg vitamina K. S-a constatat că efectul nu apare dacă bolnavul este anoxic sau şocat, pentru că aceste condiţii i-au compromis capacitatea ficatului de a utiliza vitamina K. Trebuie subliniat *că nu orice scădere a factorilor coagulării care nu* *răspunde la vitamina K (la nou-născut) trebuie asimilată cu CDI;* mai frecvent reprezintă imaturitatea ficatului legată de vîrstă sau boală hepatică. În acelaşi sens trebuie interpretate şi scăderile factorului V şi a fibrinogenului (care nu sînt dependenţi de vitamina K). Nici scăderea numărului de trombocite nu este o dovadă certă, putîndu-se datora unui defect de producţie, unei cauze imune şi altele. Nici chiar evidenţierea FDP nu probează cu siguranţă CDI deoarece naşterea însăşi poate fi cauză de fibrinoliză. Diagnosticul de CDI la nou-născut se va pune cu extremă prudenţă, după ce s-au exclus cauzele enumerate mai sus. Ca particularitate terapeutică unii autori susţin că pentru nou-născut heparina nu şi-a dovedit utilitatea, propunînd numai tratament cu sînge proaspăt, masă trombocitară şi crioprecipitat.

Alte cauze. Sînt considerate speculative argumentele celor care încadrează în CDI sindromul hemolitic-uremic, purpura trombotică trombocitopenică, unele accidente trombotice întîlnite la bolnavii cu boli congenitale cianogene (cu poliglobulie) şi chiar glomerulonefrita.

Tratamentul de bază al sindromului este folosirea precoce a *heparinei*, capabilă să împiedice declanşarea procesului de coagulare intravasculară. Se contează pe următoarele acţiuni ale heparinei:

1. Inhibă acţiunea de transformare a fibrinogenului în fibrină de către trombină.
2. Împiedica transformarea protrombinei în trombină.
3. Activează sistemul fibrinolitic.
4. Blochează cateholaminele.
5. Are acţiune vasodilatatoare antihistaminică şi antiserotoninică.

Unii autori îi neagă însă orice acţiune asupra aglutinării şi dezintegrării trombocitelor, verigă cheie în producerea CDI.

Depunerea trombilor este ireversibilă, de aceea mulţi autori recomandă administrarea preventivă a heparinei 200 u/kg. corp/zi, doză care se va fracţiona şi va fi administrată intravenos, la 4 ore, în toate cazurile grave, în care teoretic poate apărea această complicaţie. Alţi autori nu acceptă ideea beneficiului acestei metode, neexistînd date experimentale suficiente care să o susţină.

Tratamentul (patogenic) cu heparină se va adăuga tratamentului etiologic al bolii (antibiotice, măsuri de deşocare şi umplere a patului vascular, tratamentul acidozei şi hipoxiei).

În CDI constituită se administrează heparină intravenos 100 u/kg. corp la fiecare 4 ore, menţinîndu-se timpul de coagulare la 20—30 de minute. Dacă măsura este eficientă, se asistă la creşterea fibrinogenului în următoarele 24 de ore. Se subliniază că bolnavii cu trombocitopenie şi fibrinogenopenie severă sînt foarte sensibili la tratamentul cu heparină.

Transfuziile cu sînge proaspăt, fibrinogenul, masa (concentratul) de trombocite sau alţi factori de coagulare se vor adăuga numai după ce bolnavul a fost corect heparinizat, indicaţie majoră avînd bolnavii cu depleţie severă de fibrinogen şi trombocite.

Corticoterapia nu va fi evitată în CDI; este indicată pentru combaterea şocului (asociat stărilor septicemice). Are indicaţie majoră în *purpura fulminans* unde s-a suspectat rolul reacţiilor antigen-anticorp. În plus, ca şi alţi agenţi antiflogistici are acţiune „anti-sludge".

Agenţii antifibrinolitici de tip acid ε-amino-caproic sînt formal contraindicaţi, fibrinoliza reacţională fiind un bun mecanism de protecţie a ţesuturilor, care nu trebuie combătut.

Persantinul (dipiridamolul) a fost de asemenea propus pentru acţiunea antiagregantă plachetară alături de alte acţiuni în care este sinergic cu heparina. Se notează absenţa reacţiilor secundare.

Prognosticul CDI este foarte sever. Unele statistici comunică o mortalitate medie de 64%. La nou-născut mortalitatea este de 76% şi creşte la 80% în cazurile asociate cu septicemie.

Capitolul XIII

BOLI NEOPLAZICE

Bolile neoplazice sînt considerate relativ rare la copil. Totuşi, după unele statistici sînt raportate anual, ca noi cazuri, 12/100 000 copii, incidenţa cumulativă fiind de 168/100 000. Rezultă că un copil are 1/595 riscul de a face cancer în primii 14 ani de viaţă. Cea mai frecventă neoplazie este leucemia (31 %). Urmează în ordine tumorile cerebrale (18 %), limfoamele, neuroblastomul şi tumorile renale (cu cîte 6—8 % fiecare). Aceste forme însumează 67—73 %, toate celelalte neoplazii reprezentînd 27—33 %. Frecvenţa este mare în primii 5 ani de viaţă, reflectînd natura embrionară a multor tumori apărute în această perioadă (tumora Wilms, neuroblastomul).

PARTICULARITĂŢI ALE CANCERULUI LA COPII

1. *Predispoziţii genetice.* Există un risc genetic pentru cancer atestat de următoarele fapte de observaţie:

— dacă un geamăn univitelin face leucemie sub vîrsta de 1 an fratele său are riscul de 50 % să facă leucemie în următorul an şi 15 % pînă la vîrsta de 4 ani (după vîrsta de 7 ani riscurile sînt egale cu ale populaţiei generale);

— existenţa unui frate cu leucemie dublează riscul la neoplazie;

— dacă mama are vîrsta de peste 40 ani în momentul naşterii riscul leucemiei mieloide creşte cu 40 %;

— un purtător de trisomie 21 are riscuri de 20—30 ori mai mari de a face leucemie neonatală, decît un nou-născut cu cariotip normal; deleţia cromozomului 13 se asociază adesea cu retinoblastom;

— se constată un număr crescut de limfoame în familiile copiilor cu anemie Fanconi sau sindrom Bloom (boli asociate cu o mare fragilitate a cromozomilor);

— hemihipertrofiile primare au o mare încărcătură neoplazică, ridicînd problema relaţiei teratogeneză-oncogeneză; neurofibromatoza se asociază frecvent cu tumori cerebrale iar polipoza multiplă familială cu carcinomul intestinal;

— există familii în care mai mulţi membri ai unei generaţii dezvoltă acelaşi tip de cancer (suport genetic al acestei susceptibilităţi ?)

2. *Etiologia virală.* S-a stabilit că există relaţie între virusul Epstein-Barr, limfomul Burkitt şi carcinomul nazofaringian. Acelaşi virus este incriminat în producerea mononucleazei infecţioase ceea ce demonstrează că o boală benignă poate fi precursoarea unei neoplazii. Atenţia este îndreptată în deosebi către virusurile herpetice.

3. *Relaţia imunologie-cancer.* Există bolnavi relativ rezistenţi la progresiunea cancerului. Există de asemenea cazuri bine documentate de regresiune spontană a neuroblastomului care ar putea fi explicate printr-un mecanism de „apărare".

Limfocitele T *(T cell)* stau la baza mecanismului celular al protecţiei imunologice. Gazdele cu sistem imun intact distrug celulele „non-self".

S-a observat că bolnavii cu deficienţe imune sau bolnavii cu grefe de organe care au primit timp îndelungat tratament cu imunosupresive, prin „protejarea" acelor celule care în mod obişnuit sînt distruse, au un risc crescut pentru tumori [1].

Se vorbeşte de asemenea de existenţa unui răspuns imun al organismului la tumoră. Declanşarea acestui mecanism a fost înţeles abia atunci cînd s-a dovedit că celulele tumorale au o mare diversitate antigenică. Antigenele tumorale au fost denumite TAA *(tumor associated antigen)* şi TSTA *(tumor specific tumoral antigen)*. Anticorpii umorali pot distruge celulele tumorale în prezenţa complementului sau se fixează pe suprafaţa lor (unde pot fi detectaţi cu anti-imunoglobuline).

Nu este totuşi clar dece unele neoplazii se dezvoltă în organisme cu apărare imunologică intactă (această problemă constituie în prezent obiectul unor investigaţii extensive). Iată cîteva explicaţii ale acestei situaţii:

— răspunsul imun este inadecvat sau suprimat de substanţa cancerigenă (virus etc.);

— reacţia imună apare prea tîrziu şi nu mai poate influenţa creşterea tumorii;

— tumoarea este prea slab antigenică pentru a evoca un răspuns imun care să împiedice creşterea tumorii;

— sistemul celular imun poate fi blocat de complexe antigen-anticorp;

— antigenele celulelor tumorale sînt „mascate“ de sialoglicoproteine care reprimă expresia antigenică prin mecanisme multiple [2];

— apar fenomene de toleranţă imunologică (prin expunerea îndelungată a gazdei la antigenul tumoral).

Imunologia furnizează unele date utilizabile pentru diagnosticul cancerului. Pot fi astfel evidenţiate prin tehnici imunologice proteine fetale detectate în mod normal numai în timpul vieţii intrauterine sau postnatal în unele tumori puţin diferenţiate. CEA *(carcinoembrionic antigen)* se întîlneşte la bolnavi cu cancer gastrointestinal şi la bolnavi cu neuroblastom iar prezenţa AFP (alfa-feto-proteinei), proteină onco-fetală a fost semnalată în 80% din cancerele hepatice primitive ale copilului.

4. *Particularităţi de localizare.* Cele mai frecvente localizări sînt sistemul hematopoetic, sistemul nervos central şi vegetativ, ţesuturile moi, oasele şi rinichii. Carcinoamele sînt rare la copil.

5. *Particularităţile terapeutice.* În oncologia infantilă sînt citate cazuri de vindecare spontană a cancerului (neuroblastom). Atitudinea terapeutică modernă presupune terapia multimodală (multidisciplinară). Conduita terapeutică depinde de localizarea şi extinderea tumorii, de vîrsta bolnavului şi de riscul terapiei.

Tratamentul chirurgical este indicat în tumorile solide rezecabile.

Radioterapia este indicată îndeosebi în tratamentul tumorilor organelor „critice“ sau al tumorilor extinse la o singură regiune precum şi pentru eradicarea metastazelor (tabelul 107).

TABELUL 107

Clasificarea tumorilor la copil în funcţie de sensibilitatea la radioterapie

(P. G. Jones, P. E. Campbell)

Sensibilitate mare	Moderată	Slabă
Tumora Wilms	Neuroblastomul	Osteosarcomul
Tumora Ewing	Retinoblastomul	Fibro- şi condrosarcomul
Limfosarcomul limfoblastic	Rabdomiosarcomul	
Meduloblastomul	Hepatoblastomul	
Leucemia acută	Astrocitomul	
Boala Hodgkin	Fibrosarcomul	
	Melanomul	

---

[1] Acesta nu este singurul mecanism pentru că nu toţi indivizii cu deficienţe imune sau supresaţi imun fac neoplazii.

[2] Suprafaţa celulară acoperită cu acid sialic are o grupare carboxil negativă din punct de vedere electric care — pe baza legilor electro-statice — are acţiune de repulsie asupra limfocitelor încărcate negativ.

Chimioterapia controlează tumorile întinse ca localizare şi metastazele, permiţînd reducerea dozelor şi suprafeţelor iradiate. Colaborarea între pediatru, chirurg, radioterapeut şi chimioterapeut s-a soldat cu îmbunătăţirea prognosticului unor tumori, care pînă de curînd părea descurajator.

„Inflaţia" terapeutică de la care se speră creşterea ratei de vindecări măreşte cu siguranţă şi riscurile, atît radioterapia cît şi chimioterapia putînd genera prin ele însele o patologie nouă. Rezultatele terapeutice obţinute în centrele specializate de oncologie infantilă sînt superioare (experienţa unui număr mare de cazuri permite reevaluarea metodelor terapeutice, numărul erorilor evitabile scăzînd prin experienţa acumulată).

LEUCEMII

Leucemiile sînt boli neoplazice ale organelor hematoformatoare, în care proliferarea malignă, necontrolată afectează precursorii seriei albe.

Etiologia bolii nu este cunoscută. Există probabil şi o predispoziţie genetică demonstrată prin leucemia gemenilor homozigoţi cu o coincidenţă de 25%, apariţia mai frecventă a bolii la copiii cu instabilitate cromozomică (anemie Fanconi, sindrom Bloom). Cromozomul Ph se asociază cu leucemia mieloidă de tip adult iar leucemia congenitală este mai frecventă la copiii cu sindrom Down. Există modificări particulare ale dermatoglifelor la bolnavii cu leucemia acută limfocitară (dermatoglifele se formează în primul trimestru de gestaţie).

Se crede că toate celulele vertebratelor poartă informaţia genetică pentru producerea virusului tumoral ARN (tip C) într-o formă represată. Sub influenţa unor factori externi (iradiere, substanţe chimice) gena este depresată şi apare virusul activ oncogen. Prezenţa revers-transcriptazei (polimerază dependentă de ARN viral) în celulele leucemice ar explica apariţia genei cancerigene (ADN modificat) în celulele infestate cu virus producător de revers-transcriptază. Se explică astfel şi fenomenul de „recrutare" (apariţia de celule leucemice din celule anterior normale care au primit revers-transcriptaza).

Ceilalţi factori de mediu, în special iradierea (inclusiv cea pentru diagnostic radiologic), deşi au fost demonstraţi ca factori etiologici posibili, joacă un rol minor în geneza cazurilor de leucemie.

Incidenţa. Leucemiile sînt cele mai frecvente boli neoplazice ale copilului. Riscul de leucemie este de 1/2 880 pînă la vîrsta de 10 ani. Frecvenţa maximă a bolii este întîlnită între 1—5 ani. Se remarcă predominenţa sexului masculin.

După linia celulară proliferată malign şi după evoluţie, leucemiile pot fi astfel clasificate (tabelul 108):

TABELUL 108

Clasificarea leucemiilor copilului [1]

I. Linia celulară limfocitară:
  1. leucemia acută limfocitară;
  2. leucemia cronică limfocitară.

II. Linia celulară mielocitară:
  1. leucemia acută mielocitară;
    a. leucemia promielocitară;
    b. leucemia monocitară (histiocitară);
      — tip Schilling;
      — tip Naegeli;
  2. leucemia cronică mielocitară;
    a. tip infantil
    b. tip adult (cu cromozom Ph)

III. Leucemia acută cu celule nediferenţiate (celule suşă).

---

[1] După A. Mauer, B.C. Lampkin şi N.B. Williams.

Leucemii acute

Leucemiile acute sînt procese neoplazice în care proliferarea malignă afectează celulele tinere ale seriei albe. Se produce înmulţirea excesivă a elementelor blastice cu lipsă de maturare a celorlalte linii celulare. Rezultă o oprire virtuală a hematopoezei normale; celulele normale dispar, fiind înlocuite de elemente blastice.

Numărul celulelor leucemice la un bolnav în plină evoluţie este de 10^{12} (la un copil de 30 kg există 1 kg de blaşti). În remisiune numărul blaştilor scade cu 99,7%. Rămîn însă celule leucemice cantonate în rinichi, ficat, testicule şi sistem nervos. Această populaţie de celule leucemice reziduale (10^{8}) este sursa recăderilor. Rămîne incert dacă „recăderea" înseamnă o redeşteptare a celulelor din populaţia iniţială sau dacă apare o generaţie nouă, sub influenţa factorului de malignizare.

Pentru stabilirea unor parametri ai evoluţiei procesului neoplazic s-au introdus cîteva noţiuni de citochinetică, cu importanţă pentru înţelegerea patogeniei şi mai ales pentru conducerea tratamentului.

Timpul de generaţie este perioada necesară unei populaţii celulare de a se dubla numeric. În leucemia acută acest timp este de 50—70 de ore (de 2—3 ori mai lung decît la celulele normale). Durata medie de viaţă a blaştilor este mai lungă decît a celulelor normale, ceea ce explică enorma acumulare de celule atipice.

Fazele ciclului celular sînt: M = mitoza; G_1 = faza între mitoză şi sinteza ADN; S = sinteza ADN şi G_2 = faza dintre sinteza ADN şi mitoză. În G_0 celula se află în stare de repaus mitotic (din această fază care poate dura foarte mult, celulele sînt capabile să se întoarcă la activitatea proliferativă). Durata acestor faze în leucemia copilului este următoarea: M = 2 ore; G_1 = 30—35 de ore; S = 20 de ore; G_2 = 2 ore.

„Fracţia" de creştere reprezintă procentul celulelor care se află în proliferare la un moment dat. În leucemia acută limfocitară această „fracţie" este de 40—60%. Reprezintă (echivalează cu) posibilităţile maxime de distrugere ale unui medicament fazo-dependent foarte activ. Dacă fracţia de creştere ar fi de 100%, remisiunile ar putea fi totale.

Proliferarea malignă este reglată probabil umoral fiind identică în acelaşi moment al zilei în măduva diferitelor oase.

Patogenia bolii este explicată astfel: blaştii leucemici înlocuiesc măduva hematoformatoare normală. Scade numărul de hematii, trombocite şi leucocite adulte. Concomitent se infiltrează blastic şi alte organe, care au avut sau nu funcţii hematoformatoare în perioada embrionară sau fetală.

Manifestări clinice. Diferitele tipuri de leucemie acută se aseamănă mult din punct de vedere clinic, dar diferă citologic.

Copilul bolnav este de obicei un preşcolar, care are un istoric de boală de 4—6 săptămîni. Debutul poate fi insidios, cu paloare, astenie, febră, iritabilitate, uneori peteşii şi sîngerări.

În perioada de stare a bolii tabloul clinic este caracterizat prin următoarea tetradă clinică: anemie (paloare), neutropenie (susceptibilitate la infecţii), trombocitopenie (episoade hemoragice), infiltraţii leucemice.

Paloarea accentuată, cu nuanţă galbenpai este explicată de anemie. Anemia este consecinţă scăderii producţiei medulare şi sîngerărilor.

Sîngerările mucoase şi cutanate sub formă de peteşii, epistaxis, gingivoragii au ca principală cauză trombocitopenia sub 20 000 de trombocite. Pot exista şi fenomene de coagulare diseminată intravasculară sau procese fibrinolitice (substanţe fibrinolitice eliberate de blaşti).

Infecţiile se datorează scăderii numărului de leucocite normale, cele existente avînd o funcţie fagocitară deficitară. Infecţiile cu germeni gram-negativi (în special *Pseudomonas aeruginosa* şi stafilococ sînt cele mai frecvente). Se mai întîlnesc infecţii virale (varicelă, rubeolă, herpes, boala incluziilor citomegalice), cu ciuperci sau cu *Pneumocystis carinii*. Febra este un semn frecvent; nu este totdeauna de etiologie infecţioasă ci poate fi considerată un fenomen paraneoplazic.

Simptomele de localizare se datoresc infiltraţiei leucemice a diferitelor organe. Procesul de metaplazie este difuz în ţesuturile mielo- şi limfopoetice. Datorită vitezei de evoluţie a procesului malign, adenopatiile şi hepatosplenomegalia sînt prezente în 90% din cazuri, dar nu ating dimensiunile monstruoase din leucemia cronică. Rinichii, oasele şi sistemul nervos de asemenea sînt frecvent afectate. Mărirea de volum a *rinichiului* se poate asocia cu hipertensiune şi hematurie (prin trombocitopenie şi infiltraţie leucemică). *Manifestările osoase* sînt destul de frecvente la copil şi se traduc în special prin dureri osoase (hematoame subperiostale, distrugerea osului şi presiunea exercitată în spaţiul medular de ţesuturile neoplazice hipertrofiate). Distrugerea osului şi ridicarea periostului sînt vizibile radiologic. Afectarea *sistemului nervos* (leucemia sistemului nervos) nu are legătură cu vîrsta, sexul, forma de boală sau modul de tratament. Este mai frecventă în leucemia limfocitară acută (50%), riscul fiind de 4% pentru fiecare lună de boală. Este o complicaţie metastatică a cărei frecvenţă este în creştere prin prelungirea duratei medii de viaţă şi îmbunătăţirea diagnosticului. Sistemul nervos devine un fel de „sanctuar“ al celulelor blastice care sînt sechestrate la acest nivel (nici un chimioterapic nu depăşeşte bariera hematoencefalică), devenind punct de plecare pentru recăderi. Se manifestă prin creşterea presiunii intracraniene (cefalee, vărsături, edem papilar, rareori redoarea cefii, diplopie sau strabism). În 85% din cazuri există pleiocitoză între 5 000—50 000 iar prin tehnica de sedimentare şi centrifugare Wright se găsesc blaşti leucemici. Glicorahia este scăzută. Manifestările nervoase se mai pot datora hemoragiilor cerebrale sau unor hematoame subdurale, produse atît prin trombocitopenie cît şi prin „dopuri“ de blaşti leucemici care astupă vasele. S-au semnalat şi cazuri de meningită purulentă.

Diagnostic de laborator. Examenul morfologic al sîngelui periferic şi măduvei furnizează date preţioase pentru diagnostic. *Hemoglobina* este constant scăzută, anemia (normocromă, normocitară, cu număr scăzut de reticulocite) se întîlneşte la 80% din bolnavi; 1/3 din aceştia au Hb sub 5g%. La această categorie creşte HbF în proporţie de 2—5%. *Trombocitopenia* este constantă, dar trombocitele nu scad totdeauna la cifre care să explice sîngerarea. *Numărul de leucocite* este foarte variabil; 1/3 din cazuri au sub 5 000 globule albe/mmc; 1/3 între 5 000—20 000 şi numai 1/3 au un număr mai mare (forme „leucemice“). Numai cînd numărul leucocitelor depăşeşte 5 000 /mmc se pot depista blaşti în periferie. În cazurile cu leucopenie se recomandă examinarea frotiului din concentrat leucocitar. Puncţia medulară este obligatorie pentru a deosebi leucemia acută de alte pancitopenii. Diagnosticul intră în discuţie la creşterea blaştilor în măduvă la procente de peste 6%. Blaştii din leucemia acută sînt *atipici* (prezintă modificări morfologice, structurale, biochimice şi antigenice, care îi deosebesc de celulele normale). Măduva devine o „cultură“ aproape pură de blaşti care ating proporţii de 65—100%. Scade apreciabil numărul de precursori ai seriilor roşie şi megacariocitară. Celelalte modificări pot fi doar adjuvante pentru diagnostic. Există cazuri de hipercalcemie explicată prin producerea de către celulele leucemice a unei substanţe asemănătoare cu parathormonul; există osteoporoză şi calcificări metastatice în organe.

Forme citologice de leucemie acută

Stabilirea apartenenţei celulelor care au proliferat malign este de extremă importanţă pentru tratament şi prognostic. Se face prin examenul morfologic al sîngelui, după aspectul citoplasmei, raportul nucleu/citoplasmă, aspectul cromatinei nucleare, numărul nucleolilor. Sînt cazuri în care integrarea într-o anumită linie celulară a celulelor transformate leucemic este foarte dificilă. Diferenţierea numai prin coloraţiile uzuale nu este suficientă. Se recurge de aceea şi la reacţii citochimice.

Reacţia peroxidazelor (enzime celulare care descompun apa oxigenată, eliberează oxigenul şi oxidează benzidina). Granulaţiile peroxidazo-pozitive apar galben-brune. Reacţia este pozitivă în granulocite (în special corpii Auer) şi negativă în limfocite.

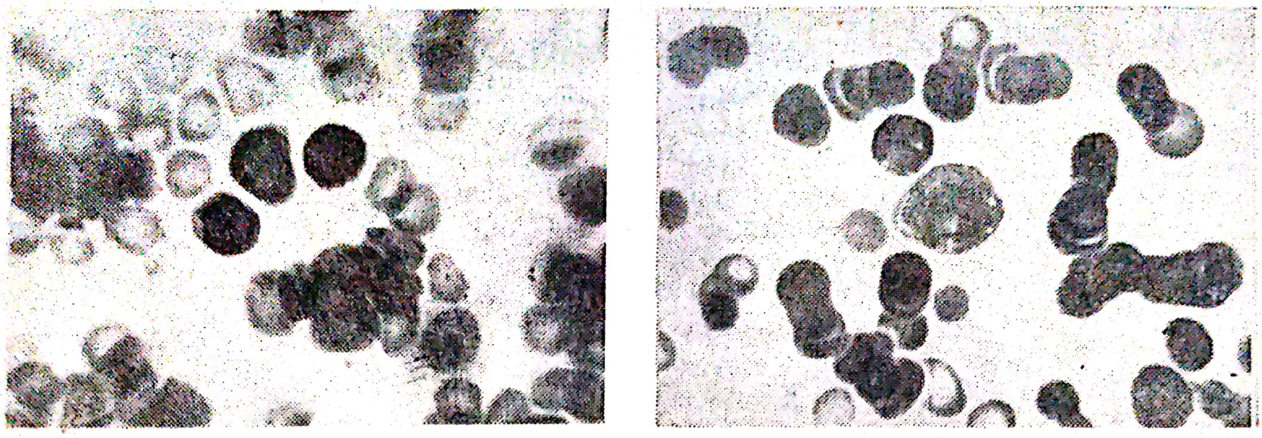


Fig. 125. Leucemie acută limfocitară. A — Sînge periferic. B. Sînge medular.

Glicogenul (reacţia PAS). Polizaharidele sînt puse în evidenţă printr-o reacţie de oxidare şi se evidenţiază prin reacţii de culoare sub formă de granule roşii-purpurii. Mieloblaştii sînt PAS negativi, limfoblaştii sînt PAS intens pozitivi.

Fosfataza alcalină leucocitară (FAL). Se evidenţiază granule distincte sau compacte de culoare neagră, după folosirea succesivă a unor reactivi speciali. În limfoblaşti şi monocite reacţia este intens pozitivă; fosfataza alcalină lipseşte în celulele seriei granulocitare.

Frecvenţa diferitelor tipuri citologice de leucemie la copil este următoarea:

— leucemia acută limfocitară	50—80%
— leucemia acută mielocitară:	15—23%
— leucemia acută monocitară:	3—7 %
— leucemia acută cu celule suşă:	10—24%
— leucemia cronică mielocitară:	sub 5%

Leucemia acută limfocitară (LAL) (fig. 125. A şi B) este cel mai frecvent întîlnită. Limfoblastul este o celulă mare, cu nucleul mare cu cromatina dispusă în grămezi şi citoplasmă bazofilă. Reacţia peroxidazelor este negativă, reacţia PAS este pozitivă. Recent această formă a fost subîmpărţită în 2 subtipuri:

— leucemia acută limfocitară timică (20%) caracterizată prin prezenţa unor limfoblaşti leucemici care au la suprafaţă 2 antigene proprii timocitelor;

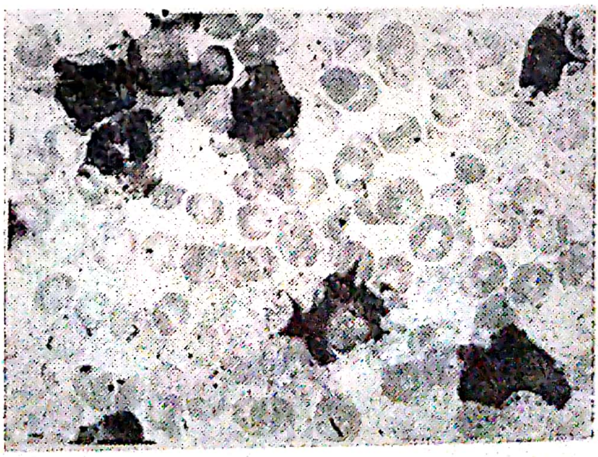
— forma comună (80%) în care lipsesc *marker*-ii de suprafaţă decelabili imunologic.

În prima formă bolnavii sînt de obicei băieţi (11 : 1) şi au la debutul bolii vîrsta medie de 9 ani. Prezintă un număr de leucocite periferice iniţial mai mare şi mase mediastinale anterioare (mase timice). Răspund la început la tratament dar fac recăderi după 1 an. În ceea de a doua formă, vîrsta medie de debut este de 4 ani, cu egalitate de sex; numărul iniţial al leucocitelor periferice este mai mic, iar răspunsul terapeutic este mai bun. Cele 2 forme sînt diferite ca origine citologică, patogenie, manifestare clinică şi prognostic.

Pentru raţiuni de evoluţie, prognostic şi tratament, restul leucemiilor sînt încadrate în grupul leucemiilor „nelimfocitare".

Leucemia acută mielocitară (fig. 126) are o frecvenţă ce nu depăşeşte 1/5 din leucemiile acute ale copilului. Mieloblastul este o celulă mare, cu citoplasmă bazofilă şi prezenţa de granulaţii. Cromatina nucleară este fin distribuită; se găsesc 2—3 nucleoli. Caracteristici sînt corpii

Fig. 126. Leucemie acută mielocitară. Sînge periferic.



Auer în citoplasmă (formaţiuni azurofile, sub formă de bastonaşe, formate din lizozomi anormali). Reacţia peroxidazelor este pozitivă.

Leucemia cu promielocite este o variantă a tipului precedent. A fost individualizată datorită gravităţii sindromului hemoragic. Tulburările grave de coagulare se datoresc unei coagulări intravasculare diseminate sau fibrinolizei. Tratamentul cu heparină a adus ameliorări.

Leucemia acută monocitară (histiocitară). Este foarte rară; se distinge printr-o gravitate deosebită şi lipsa de răspuns la tratament. Există 2 forme care se pot individualiza prin tipul celular care proliferează malign:

— tipul Naegeli (leucemia mielo-monoblastică) poate fi considerată o leucemie mixtă, cu celule monocitare în periferie şi mieloblaşti în măduvă;

— tipul Schilling (leucemia histio-monocitară acută), cu celule mari şi nucleu excentric, cu cromatină spongioasă, citoplasmă cu margini neregulate, cu pseudopode; este caracteristică dificultatea de a se obţine aspirat medular, celulele fiind în mare parte fixe. [1]

Leucemia acută cu celulele nediferenţiate (suşă). Caracterele morfologice ale acestei celule nu sugerează nici o tendinţă spre diferenţiere.

Leucemia congenitală apare curînd după naştere, în primele zile sau săptămîni, îmbrăcînd un aspect clinic şi hematologic de leucemie acută mielocitară. Apare mai frecvent la nou-născuţii cu sindrom Down la care se şi observă remisiune spontană în jurul vîrstei de 2—4 luni. Se crede că la această categorie de copii boala s-ar datora unei clone celulare cu potenţial proliferativ limitat. Ceilalţi copii cu leucemie congenitală evoluează în cîteva săptămîni spre moarte, prin hemoragii sau infecţii.

Tratamentul leucemiilor acute

Se foloseşte un tratament patogenic care are ca obiectiv obţinerea remisiunii şi menţinerea ei şi un tratament simptomatic al principalelor anomalii clinice (transfuzii de sînge total, masă eritrocitară sau trombocitară, oxigenoterapie, antibioterapie pentru combaterea infecţiilor). Precauţiile adiţionale se referă la dieta „fără sare“ în perioada administrării prednisonului, evitarea excesului de investigaţii instrumentale, evitarea injecţiilor (tendinţa la sîngerări). Se preferă pentru administrarea medicamentelor calea intravenoasă, prin perfuzie. Antiemeticele în supozitoare interferează greţurile şi vărsăturile.

Suportul psihologic este necesar pentru bolnav şi familie, căci impactul emoţional într-o astfel de boală este copleşitor. Discuţiile trebuie axate pe realitate fără să se evite însă izvoarele de încredere şi linişte furnizate de progresele vertiginoase ale medicinei.

Se utilizează combinaţii de 2 sau mai multe citostatice, substanţe care interferează funcţiile vitale ale celulelor tumorale şi în special secvenţele biologice în înmulţirea prin cariokineză. Citostaticele acţionează „ţintit“ asupra diferitelor faze ale ciclului celular. Din acest punct de vedere (fig. 127) medicamentele antileucemice se împart în:

— medicamente ciclodependente, acţionînd pe mitoză sau fazele intermediare;

— medicamente nonciclodependente (alchilante şi radiomimetice) care acţionează în faza G_0 (celule în repaus).

Obiectivul principal al tratamentului este obţinerea remisiunii, adică distrugerea masei totale a celulelor aflate în proliferare malignă, păstrîndu-se însă suşa de celule hematopoetice normale. Remisiunea este declarată atunci cînd bolnavul are examenul clinic negativ, sîngele periferic normal iar în măduvă se găsesc sub 5% blaşti.

---

[1] Este necesar să se efectueze biopsie osoasă iar frotiul din periferie să fie făcut din concentrat leucocitar.

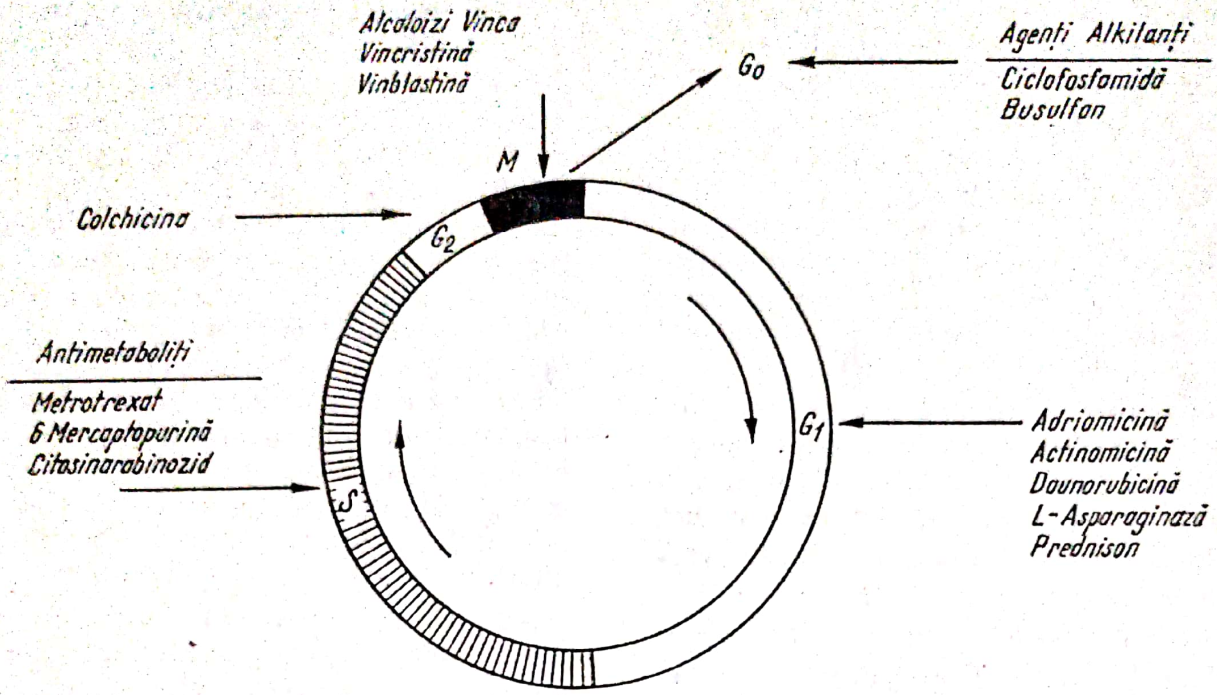

Alcaloizi Vinca
Vincristină
Vinblastină
G_0
Agenţi Alkilanţi
Ciclofosfamidă
Busulfan
M
Colchicina
G_2
Antimetaboliţi
Metrotrexat
6 Mercaptopurină
Citosinarabinozid
S
G_1
Adriomicină
Actinomicină
Daunorubicină
L-Asparaginază
Prednison

Fig. 127. Acţiunea medicamentelor ciclodependente.

Tratamentul leucemiei acute limfocitare (LAL)

Remisiunea se obţine în 85—95% din cazuri în 4 săptămîni, folosind următoarea schemă terapeutică:

Prednison 2 mg/kg. corp zilnic şi vincristină 1,5—2 mg/m^2, i.v., o dată pe săptămînă. Aceste medicamente sînt aditive şi acţionează imediat. Se recomandă temporizarea administrării vincristinei la bolnavii cu trombocitopenie sub 50 000 /mmc şi leucopenie sub 1 500/mmc. Se mai poate face asocierea prednison-metotrexat sau prednison-ciclofosfamidă. [1]

În timpul terapiei de inducţie a remisiunii există riscul a 3 complicaţii: tulburări metabolice (hiperuricemie), infecţii şi sîngerări.

Hiperuricemia apare exclusiv în LAL, secundar distrugerii celulelor leucemice şi oxidării purinelor. Poate produce nefropatie urică cu insuficienţă renală acută. Pentru combaterea ei, în mod profilactic, se recomandă ca în primele 10 zile de inducţie să se administreze allopurinol (inhibitor al xantinoxidazei), 10 mg/kg. corp, în 3—4 prize. Se mai folosesc alcalinizante pentru a împiedeca precipitarea acidului uric şi perfuzii cu soluţie de glucoză şi manitol, pentru diureză.

Infecţiile sînt relativ frecvente, citostaticele avînd acţiune imunosupresivă. Se recomandă tratamentul antibiotic al infecţiilor după antibiogramă; antibioterapia preventivă nu este recomandabilă.

Sîngerările sînt bine controlate de prednison. La nevoie se fac transfuzii de masă trombocitară.

Întreţinerea remisiunii urmăreşte distrugerea în continuare a celulelor leucemice aflate în diferite organe sau a celor care intră în proliferare malignă ieşind din faza G_0. În absenţa acestei etape terapeutice de întreţinere a remisiunii, recăderea se instalează în 6—8 săptămîni. Terapia de întreţinere a remisiunii cuprinde: chimioterapia de întreţinere, terapia de reinducţie sistematică şi tratamentul preventiv ale leucemiei sistemului nervos.

Pentru *chimioterapia de întreţinere* se recomandă fie un *singur chimioterapic* administrat *secvenţial*, pînă la apariţia recăderii (chimioterapicul este schimbat după fiecare recădere), fie *terapia ciclică* (remisiunea este menţinută prin schimbarea medicamentelor la intervale fixe de 6—12 săptămîni). Prin această ultimă metodă se întîrzie apariţia rezistenţei la medicament. Pentru „întreţinere" se recomandă să se alterneze metotrexat, 6-mercaptopurină şi ciclofosfamidă, în dozele recomandate în tabelul 109.

---

[1] Recent au fost comunicate rezultate bune cu următoarea schemă: Prednison 40 mg/m^2/24 ore × 28 zile; Vincristină 1,5 mg/m^2/săptămînă × 4; L-Asparaginază 400 u/kg. corp. de 2 ori pe săptămînă. 2—5 săptămîni.

Terapia de reinducţie sistematică se aplică numai în unele centre. În cursul tratamentului de întreţinere sînt intercalate perioade de cîte 2 săptămîni de tratament similar curei de inducţie a remisiunii (prednison-vincristină), întrerupîndu-se astfel pentru 2 săptămîni tratamentul de întreţinere. Terapia de reinducţie sistematică se repetă la fiecare 10—12 săptămîni.

Ca tratament *preventiv al leucemiei sistemului nervos* [1] se recomandă administrarea intrarahidiană de metotrexat, la 7 zile, 3—5 injecţii; concomitent se efectuează iradierea craniului cu 2 000—2 400 rad (200 rad/zi, 5 zile/săptămînă). Unii autori recomandă reluarea acestor măsuri cu ocazia curelor de reinducţie.

Toţi copiii care primesc terapie adecvată antileucemică suferă de efectele toxice ale antimitoticelor, care sînt *inevitabile*. Tot ce putem face este să le minimalizăm prin cure discontinui, fără a compromite tratamentul mai mult decît este necesar. Se va controla copilul clinic şi hematologic la 7—10 zile, urmărind menţinerea unui număr de 2 000—3 000 globule albe mmc în sîngele periferic din care 500—1 000 să fie limfocite.

Imunoterapia a fost iniţiată de autorii francezi în urmă cu mai puţin de un deceniu. S-a observat o prelungire a remisiunilor dacă se foloseşte imunoterapie activă nespecifică (vaccinare BCG) sau specifică (vaccinare cu celule leucemice alogenice iradiate).

Tratamentul recăderilor. Recăderile pot fi hematologice sau/şi clinice. Apar atunci cînd numărul celulelor blastice, care se înmulţesc logaritmic, ajunge la 10^{12}. De obicei nu sînt eficiente numai medicamentele cu care s-a obţinut prima remisiune ci se recomandă asocierea prednison+vincristină+daunomicină iar pentru următoarea recădere asocierea L-asparaginazei la seria precedentă.

Tratamentul leucemiei sistemului nervos. Evidenţierea blaştilor în LCR impune tratamentul intrarahidian cu metotrexat, 12 mg/m^2 la interval de 3—4 zile, pînă la clarificarea LCR. Ulterior ritmul recomandat pentru injecţiile intrarahidiene este de 1 injecţie/lună. Se mai poate injecta intrarahidian citozinarabinozid; de asemenea se poate face concomitent radioterapie. Se obţin rezultate bune în 85% din cazuri. Sînt comunicate accidente ale tratamentului cu metotrexat intrarahidian: paraplegie sau chiar moarte. S-a observat minimalizarea manifestărilor clinice ale tratamentului cu metotrexat intrarahidian prin asocierea superprednolului (dexametazonului).

Evoluţia şi prognosticul LAL. Cea mai frecventă leucemie a copilului beneficiază de cele mai bune rezultate terapeutice. Dacă timp de 3 ani bolnavul a primit continuu tratament de întreţinere, întretăiat de cure de reinducţie şi nu au apărut recăderi, se recomandă oprirea tratamentului. În următorul an doar 15% mai fac recăderi. Nu se poate încă aprecia dacă este justificat riscul prelungirii tratamentului de întreţinere. *Prognosticul* cazurilor corect tratate de LAL este sensibil îmbunătăţit faţă de rezultatele anilor anteriori, centrele de tratament antileucemic comunicînd supravieţuiri ce depăşesc 5 ani, şi chiar vindecări.

---

[1] Tratamentul preventiv al leucemiei sistemului nervos este recomandat pentru că celulele blastice sînt „protejate" în SNC şi nici un chimioterapic nu trece bariera hematoencefalică.

Medicament	Structură	Acţiune	Cale de administrare
Prednison	Hormon cortico-suprarenal	100% acţiune cariotoxică pe limfoblaşti	oral
Vincristină (Oncovin)	Alcaloid Vinca Rosea	Antimitotic; blochează mitoza şi metafaza. Acţionează în M, S, G_1	intravenos
Ametopterină (Metotrexat)	Antimetabolit sintetic al acidului folic	Antimetabolit: se leagă de dihidrofolat-reductază: inhibă sinteza ARN—ADN	intravenos oral intratecal
6-Mercapto-purină (Purinethol)	Antimetabolit sintetic al guaninei	Interferează sinteza purinelor; inhibă replicarea	oral
Citozinarabinozid (ARA-C; Citosan)	Antimetabolit sintetic al pirimidinei	Inhibă acţiunea ADN-polimerazei; blochează mitoza în faza S	intravenos intratecal
Actinomicină D	Derivat din Streptomices	Interferează sinteza proteinelor în timpul diviziunii	intravenos
Rubidomicină Daunomicină	Streptomices cerulorubidus	Inhibă sinteza ARN din ADN	intravenos
Adriamicină	OH adăugat la molecula de daunomicină	Acţionează în faza S	intravenos
L. asparaginază (Crasnitin)	Enzimă din Esch. coli	Catalizează degradarea L. asparaginazei indispensabilă celulelor leucemice	intravenos intramuscular
Ciclofosfamidă (Clafen)	Substanţă alkylantă (adiţionare CH_3-CH_2)	Alkilarea guaninei; inhibă sinteza ADN; acţionează pe celulele care nu sînt în faza de diviziune (G_0)	oral intravenos
Busulfan (Myleran)	Substanţă alkylantă (radical CH_3—CH_2)		oral

antileucemice

TABELUL 109

Interval	Doza		Efecte toxice secundare
	mg/m²	mg/kg	
zilnic	40— 60	2	Aspect cushingoid; retenție hidrosalină; hipertensiune; ulcer cortizonic; diabet cortizonic (rar): osteoporoză
o dată pe săptămînă	1,5—2	0.05-0.075	Neurotoxic: parestezii, tabes, abolirea reflexelor, hipotonie, dureri abdominale, distensie abdominală, constipație
săptămînal	70	3	Anorexie-grețuri-vărsături; ulcerații bucale și gastrointestinale; depresiunea măduvei osoase; osteoporoză; hepatită toxică
zilnic	3.3	0.075	
4 zile	12	0.25—0.50	
zilnic	70—90	2,5	Depresiune medulară; Hepatotoxic (rar)
zilnic	30—80	3	Ulcerații bucale; depresiune medulară; anorexie, grețuri, vărsături, alopecie
săptămînal	100—300	6	
lunar	30	1,5	
săptămînal	0,5	15 µg/kg. corp	Intensă depresiune medulară în special pe seria mielocitară
săptămînal	45—60	1-2	Cardiotoxic; hipotensiune
săptămînal	20-60		Dispnee; modificări ECG nespecifice
zilnic	5000—25 000u.	100—500 u	Șoc anafilactic; grețuri; vărsături; anorexie; tulburări metabolice hepatice; CDI?
bisăptămînal		500—1000 u	
de 3 ori pe săptămînă		400 u.	
zilnic	75—80	2—3	Depresiune medulară; cistită hemoragică; grețuri; vărsături
săptămînal	200—400	12	
zilnic	1—4	0.06—0.1	Mielosupresie; fibroză pulmonară interstițială; alopecie; glosită

Tratamentul leucemiei acute mielocitare (LAM) şi al formelor monocitare (histiocitare)

În aceste forme de leucemie se obţin rezultate inferioare în comparaţie cu LAL, remisiunile fiind mai rare şi mai scurte. Formele histiocitare sînt practic rezistente la tratament.

Prednisonul are valoare terapeutică mai mică, dar este folosit pentru efectele sale nespecifice în hemostază.

Pentru obţinerea *remisiunii* se foloseşte sincronizarea celulelor într-o anumită fază a ciclului celular printr-un medicament, urmînd ca în etapa următoare să se administreze medicamentul ciclodependent. Cele mai folosite medicamente pentru sincronizare sînt citozinarabinozid-ul şi vincristina.

Injectînd intravenos citozinarabinozid, se obţine sincronizarea celulelor în faza S. În etapa următoare se administrează 6-mercaptopurină timp de 4–6 zile, cu acţiune specifică pe faza S. Dacă sincronizarea s-a făcut cu vincristină, celulele se găsesc în faza M şi atunci se continuă cu metotrexat sau ciclofosfamidă timp de 4–6 zile. Aceste secvenţe se repetă la 15–21 de zile, de 2–3 ori, pînă la obţinerea remisiunii totale sau parţiale (blaşti 10–15% în periferie, 20% în măduvă). În perioada de pauză între cicluri se administrează prednison.

Alte centre recomandă ca inducerea remisiunii să se facă cu mercaptopurină orală (28–42 zile), în asociere cu prednison oral zilnic şi vincristină o dată pe săptămînă sau prednison+daunomicină, sau prednison+daunomicină+citozinarabinozid.

Tratamentul de întreţinere se face cu 6-mercaptopurină de 3 ori/săptămînă, oral, sau metotrexat de 2 ori/săptămînă, i.v. Partizanii curei de reinducţie recomandă ca aceasta să se facă la interval de 3–6 luni.

În primele 10–15 zile, atunci cînd se se va obţine o remisiune completă, există o perioadă de aplazie medulară severă, în care bolnavul are o pancitopenie periculoasă (înainte de repopularea măduvei cu celule normale). Este perioada în care se recomandă antibioterapie viguroasă, transfuzii de plachete şi leucocite. Deoarece complicaţia la nivelul sistemului nervos nu este aşa de frecventă ca în LAL, nu se recomandă tratamentul profilactic al leucemiei SNC. Se vor utiliza metotrexat sau citozinarabinozid, atunci cînd este cazul.

Remisiunile care se obţin în tratamentul LAM depăşesc rar 50% din cazuri, durata medie de viaţă fiind de 6 luni. Supravieţuire de 3 ani se întîlneşte doar în 5% din cazuri.

Leucemia mielocitară cronică

Apare rar la copil, reprezentînd sub 5% din leucemiile copilăriei. Din punct de vedere hematologic se caracterizează prin creşterea numărului de celule mieloide în toate stadiile de maturare, atît în sînge cît şi în măduva osoasă. *Aceste celule nu au anomalii morfologice.* Există 2 forme clinice: tipul adult şi tipul juvenil.

Tipul adult. Se caracterizează prin existenţa la nivelul populaţiei leucemice, atît în măduvă cît şi în sîngele periferic, a cromozomului Philadelphia (cromozomul Ph'), care este de fapt cromozomul 22 cu braţele lungi deletate. Cromozomul Ph' este un *marker* al celulelor leucemice; nu se întîlneşte în celelalte celule din organism; nu se ştie dacă există de la naştere sau apare în urma unei mutaţii. Vîrsta de apariţia a bolii este de 10–12 ani. Debutul este insidios, cu hepatosplenomegalie mare şi paloare, uşoară limfadenopatie şi, mai rar, artropatie care mimează artrita reumatoidă. Anemia şi trombocitopenia sînt moderate, în schimb numărul globulelor albe depăşeşte 100 000 /mmc (vor fi avute în vedere oscilaţiile ciclice ale numărului de leucocite). Pe frotiu se pot identifica toate tipurile de celule din seria mielocitară, de la blaşti, la granulocite adulte. Activitatea fosfatazelor alcaline leucocitare este scăzută. În ser se constată creşterea capacităţii de legare a vitaminei B_{12}, caracteristică (dispare în perioadele de remisiune).

Tipul juvenil. Apare la copilul de vîrstă mică (1—2 ani). Se pot remarca şi în această formă hepatosplenomegalia şi adenopatiile, în special cervicale, dar tabloul clinic este dominat de frecvenţa infecţiilor pulmonare şi a celor din „sfera ORL“ ceea ce a făcut pe unii autori să compare tabloul clinic cu cel din boala granulomatoasă cronică. Cutanat, apar elemente maculo-papuloase cu evoluţie purpurică, diseminate mai frecvent pe faţă şi torace (sînt infiltrate histio-monocitare incluse în derm, fără caracter malign). Tabloul hematologic este caracterizat prin anemie, trombocitopenie marcată şi hiperleucocitoză 20 000—75 000 leucocite mmc, cu elemente ale seriei granulocitare de diferite vîrste şi cu monocite de talie mare şi citoplasmă neregulată. Lipseşte cromozomul Ph’ ceea ce deosebeşte acest tip de tipul precedent. Fosfatazele alcaline leucocitare sînt scăzute. Există anomalii ale seriei roşii. La peste 50% din cazuri se constată creştere HbF (poate depăşi 50% din hemoglobina totală), putînd pune în discuţie diagnosticul de anemie Cooley. Se constată, de asemenea şi creşterea activităţii G-6 PD eritrocitare, demonstrînd asemănarea pregnantă a hematiilor acestor bolnavi cu hematiile fetale. S-au descoperit anomalii ale imunoglobulinelor (explică incidenţa mare a infecţiilor), anticorpi antinucleari, teste latex şi Waaler-Rose pozitive. Aceste „dezordini“ pot fi „omologate“ cu predispoziţie genetică pentru LED. Prognosticul este rezervat; decesul survine în interval de 1—2 ani.

Tratamentul leucemiei mielocitare cronice

Ca şi în celelalte forme de leucemie, tratamentul vizează obţinerea remisiunii, tratamentul de întreţinere a remisiunii şi întîrziere a „metamorfozării“ acute a bolii.

Medicamentul „de şoc“ rămîne busulfanul (myleran, citosulfan), bine tolerat, uşor de administrat, existînd o relaţie bine determinată doză-leucocitoză. Doza de atac este de 0,06—0,1 mg/kg. corp şi zi (1—4 mg/zi). Primele efecte apar după 10—14 zile. Se scade doza la jumătate cînd numărul globulelor albe a scăzut la jumătate (de obicei după 3 săptămîni). Se opreşte administrarea medicamentului la 15 000 leucocite/mmc. Remisiunea se menţine cu doze mici de busulfan (1—3 mg/săptămînă). În forma juvenilă, rezultatul terapeutic este foarte slab. Cînd boala evoluează către o criză blastică, se tratează ca o leucemie acută (prednison + vincristină + citozinarabinozid). Citozinarabinozid-ul este reputat a avea acţiune selectivă asupra mieloblaştilor.

Durata medie de supravieţuire în tipul adult este de 7 ani.

Limfoame maligne

Proliferarea malignă la nivelul ganglionilor limfatici se numeşte limfom. Limfoamele maligne ocupă la copil locul al 3-lea ca frecvenţă, după leucemii şi tumorile cerebrale. Clasificările noi împart limfoamele în hodgkiniene şi nehodgkiniene.

Boala Hodgkin
(limfoame hodgkiniene)

Limfoamele hodgkiniene pot fi definite ca o proliferare celulară malignă a ţesutului limfo-histiocitar, cu prezenţa de celule Sternberg (histiocite maligne) şi reacţie inflamatorie granulomatoasă care înlocuieşte structura normală a ganglionului sau organului respectiv.

Etiologia este necunoscută. În ultimul timp se discută posibilitatea etiologiei virale pe baza unor asemănări cu bolile infecţioase (febră, transpiraţii), a dovezilor epidemiologice considerate semnificative şi pe baza depistării de anticorpi împotriva virusului Epstein-Barr (din grupul virusurilor herpetice). Aceste argumente au fost probate în special în cazurile de boală apărute la tineri (băieţi din a doua decadă de viață), considerîndu-se că boala Hodgkin la adulții mai în vîrstă de 40 de ani are mai multe asemănări cu cancerul clasic.

S-a demonstrat că boala Hodgkin are o influență netă asupra capacității imune, soldată cu scăderea imunității de tip celular (negativarea IDR la PPD). Anergia este paralelă cu stadiile evolutive ale bolii și cu numărul de leucocite din sîngele periferic. Se apreciază că debutul bolii este unicentric, diseminarea făcîndu-se pe cale limfatică, sanguină sau prin contiguitate.

Clinic, (fig. 128. A și B), boala este marcată de debutul uniganglionar, periferic (adenopatie laterocervicală, predominent stîngă, întîlnită la aproape 90% din bolnavi, în general băieți mai în vîrstă de 10 ani). Ganglionii sînt măriți, duri, nedureroși și fără semne de inflamație acută. Mai rar, există de la început adenopatii tumorale, situate axilar sau inguinal. În stadiile de debut pot fi depistate radiologic adenopatii mediastinale asimptomatice. Se asociază deseori semne sistemice: febră, scădere în greutate, transpirații nocturne. Pruritul este rar la copil.

Diagnosticul de boală Hodgkin este însă nu un diagnostic clinic ci histopatologic (biopsia ganglionară se impune în toate cazurile de adenopatii suspecte sau neelucidate).

Histopatologic aspectul este dominat de prezența celulelor Reed-Sternberg, considerate patognomonice pentru boală. Sînt histiocite atipice, mari (20—40 microni). cu citoplasmă bazofilă abundentă, nucleu multilobat și nucleol înconjurat de un halou. În jurul acestor celule există o zonă de inflamație cu mononucleare (*„granulom Hodgkin“*).

După predominența diferitelor celule s-a făcut o *clasificare* a tipurilor histologice, cu valoare pentru formularea prognosticului. *Tipul I*, predominent limfocitar, se întîlnește la copil în 19% din cazuri. *Tipul II* (scleroză nodulară Lukes) se caracterizează prin prezența unor benzi birefringente de colagen care izolează țesutul limfoid în noduli. Este varianta cea mai frecventă la copil, întîlnindu-se în 50% din cazuri. *Tipul III*, întîlnit în 26% din cazuri, are caracteristic polimorfismul celular, celulele Sternberg și limfocitele fiind egal repartizate. *Tipul IV*, cel mai malign, întîlnit în numai 5% din cazuri, prezintă un număr foarte mic de limfocite, structura organului fiind înlocuită de celule maligne Sternberg și Hodgkin. Proliferarea cea mai agresivă a tumorii este asociată cu numărul cel mai mic de limfocite.

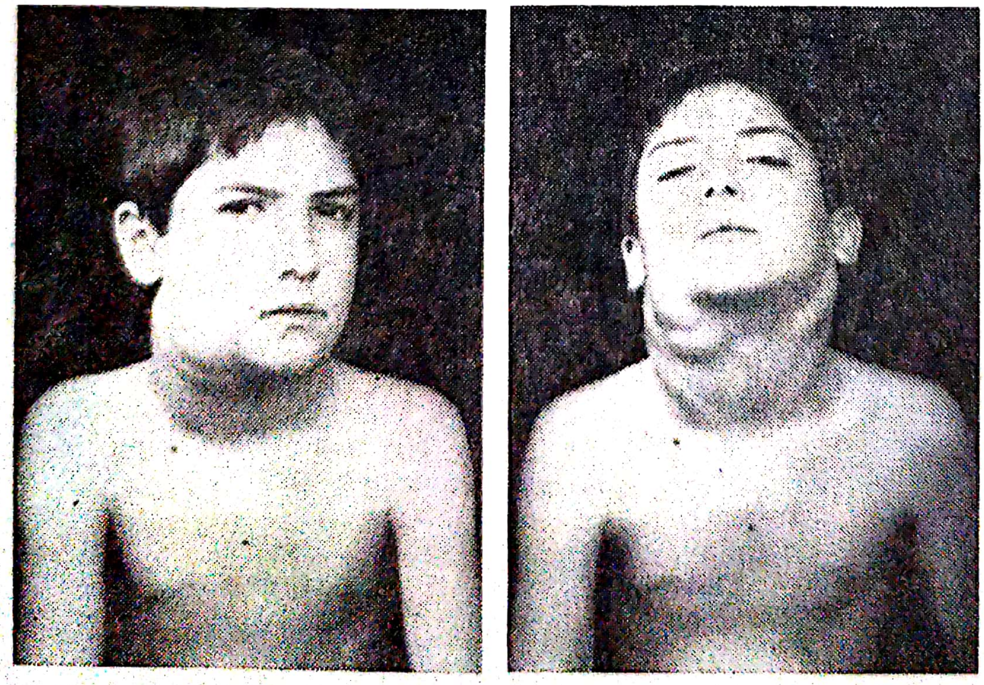


Fig. 128. A și B Boala Hodgkin. Adenopatii laterocervicale; gît „proconsular“.

Examenele de laborator sînt nespecifice, putîndu-se constata anemie ușoară, leucocitoză cu eosinofilie și limfopenie, accelerarea semnificativă a VSH, creșterea nivelului seric al fibrinogenului, creșterea nivelului seric al fosfatazelor alcaline (afectare hepatică) sau acide (afectare osoasă). Se consideră a fi un indicator al activității bolii, creșterea nivelului piridoxal-fosfatului (secundar tulburării metabolismului triptofanului). Se constată scăderea imunității celulare de tip întîrziat, cu negativarea intradermoreacției la diferiți antigeni.

Pentru a stabili gradul de extensie a leziunilor și afectării ganglionilor profunzi, investigațiile vor fi completate obligatoriu cu examene radiologice (eventual tomografii). Pentru evidențierea adenopatiilor abdominale profunde se preconizează pielografie și cavografie. Folosirea tot mai largă a limfografiei (care la copil trebuie făcută sub anestezie) a dus la scăderea importanței celorlalte investigații. Niciodată limfografia nu poate pune diagnosticul de boală Hodgkin și nu poate înlocui biopsia ganglionară (și nu puncția), care este obligatorie. Se mai pot efectua scintigrafie hepatică și splenică, iar unii cercetători recomandă laparatomie exploratorie pentru a stabili cu precizie gradul afectării hepatice, splenice și a ganglionilor retroperitoneali.

Tratamentul și prognosticul depind de gradul de întindere a leziunilor (stadiul clinic), aspectul histopatologic și prezența sau absența manifestărilor sistemice. Stadializarea se poate face astfel:

Stadiul I: interesarea unei singure regiuni ganglionare (I) sau a unei singure regiuni sau organ extralimfatic (I-E);

Stadiul II: interesarea a 2 sau mai multe regiuni ganglionare de aceeași parte a diafragmului sau/și interesarea localizată a unui organ extralimfatic de aceeași parte a diafragmului (II-E);

Stadiul III: interesarea ganglionilor de ambele părți ale diafragmului sau/și interesarea unui organ extralimfatic sau a splinei (III-E, III-S);

Stadiul IV: interesarea difuză a mai multor organe și ganglioni, de ambele părți ale diafragmului (IV).

Toate stadiile pot fi de tip A (fără semne sistemice) sau de tip B (cu semne sistemice).

Complicațiile apar în ultimele stadii ale bolii, cele mai frecvente fiind cele determinate de compresiuni (mediastinale, intestinale), infecții (bolnavi anergici), anemie hemolitică și trombocitopenie (în legătură cu afectarea splenică). Nu trebuie neglijate complicațiile apărute ca urmare a procedurilor terapeutice.

Deși discutat, *tratamentul chirurgical* nu este de actualitate. Chirurgia va fi folosită numai pentru recoltări bioptice și laparatomii exploratorii. Splenectomia la copilul cu boală Hodgkin nu este acceptată.

Pentru *obținerea remisiunii* se folosesc 2 metode: radioterapia și chimioterapia, asociate sau nu, în funcție de stadiul bolii. Remisiunea este declarată atunci cînd s-a obținut retrocedarea tuturor organelor limfoide hipertrofiate, normalizarea limfografiei și biopsiei precum și dispariția fenomenelor generale.

Radioterapia este indicată în stadiile I și II, asigurînd supraviețuiri de peste 5 ani în 80% din cazuri. Aceste rezultate bune se obțin numai prin folosirea unor doze foarte mari (4 000 rad) și a unui cîmp larg de iradiere (numai cu acceleratori lineari). Se pot produce efecte toxice imediate (grețuri, vărsături), inhibiția hematopoezei sau afectare pulmonară sau pericardică radioindusă. Gonadele pot fi grav afectate dacă nu au fost riguros protejate.

Chimioterapia se adresează stadiilor III și IV. Sînt comunicate numeroase formule și asocieri, dar cea mai utilizată (induce 50% remisiuni la copil) este așa-numita „cură COPP“, de fapt o asociere de azotyperită (*C*ariolizin), vincristină (*O*ncovin), *p*rocarbazină (Natulan) și *p*rednison. Schema de tratament se aplică timp de 2 săptămîni, fiind urmată de 2 săptămîni de pauză, cu repetare timp de 6 luni. Dozele recomandate sînt următoarele: azotyperită (Cariolizin) intravenos, o dată pe săptămînă 6 mg/m^2 şi vincristină, intravenos, o dată pe săptămînă, 1,4 mg/m^2. În rest, bolnavul primeşte zilnic oral 40 mg/m^2 prednison şi 100 mg/m^2 procarbazină. Folosind aceste metode, singure sau în combinaţie, se poate conta pe o supravieţuire de peste 5 ani în 60% din cazuri.

Limfoame nehodgkiniene

Toate afectările maligne ale ţesutului reticulo-limfocitar, care nu fac parte din boala Hodgkin sînt denumite limfoame nehogkiniene. Sînt cuprinse în această categorie vechile încadrări de limfo şi reticulosarcom, denumiri la care s-a renunţat în clasificările moderne.

Deoarece interpretarea evoluţiei clinice şi formularea prognosticului nu se pot face fără un diagnostic histopatologic al proliferării, clasificările histopatologice moderne ţin seama de celula care începe să se dividă atipic (tabelul 110).

TABELUL 110

Clasificarea limfoamelor nehodkiniene după criteriul „celulă implicată"
(H. Rappaport)

Celula implicată	Entitatea
Celula suşă	limfom malign nediferenţiat, difuz, Burkitt
Limfocitul B	limfom malign limfoid bine diferenţiat
	limfom malign limfoid nediferenţiat
Celula histiocitară	limfom malign histiocitar bine diferenţiat
	limfom malign histiocitar nediferenţiat

Oricare din tipurile citate are o varietate *difuză* şi una *nodulară*. Varietăţile nodulare au o evoluţie mai benignă, cele difuze sînt mai maligne. Din punct de vedere al celulelor, varietăţile limfoide sînt mai benigne decît cele histiocitare.

Etiologie. Etiologia proliferărilor maligne este încă necunoscută, dar este un fapt verificat că limfoamele maligne se dezvoltă de 80 de ori mai frecvent la bolnavii care au primit terapie imunosupresivă cronică, în comparaţie cu lotul martor.

Limfomul Burkitt, descris endemic în Africa Centrală (Uganda) pare de etiologie virală aproape sigură, bolnavii avînd titruri mari de anticorpi anti-virus Epstein-Barr. În plus, răspunsul foarte prompt la terapia antimitotică, îl individualizează în rîndul celorlalte limfoame.

Incidenţa limfoamelor nehodgkiniene pare a fi de 3,2 la o populaţie infantilă de 1 milion, generînd 6% din decesele prin neoplazii la copil. La vîrsta copilăriei predomină tipul limfocitar în raport de 3/1 faţă de cel histiocitar; sexul masculin este de 3 ori mai afectat, vîrsta cea mai periclitată fiind între 11—15 ani.

Manifestările clinice sînt polimorfe. Punctul de plecare poate fi situat oriunde în organism (de obicei multicentric). Astfel poate fi ganglionar, limfoid-extraganglionar (formaţiile limfoide din cavum, amigdalele palatine, timusul, plăcile Payer) sau organe extralimfatice (ţesut celular subcutanat, muşchi, spaţiu extradural). Mult mai rar decît în boala Hodgkin surprindem stadiile incipiente cu mono sau oligolocalizări regionale. Deşi 1/3 din bolnavi prezintă adenopatii periferice (situate în triunghiul cervical posterior, axialar sau inguinal), majoritatea bolnavilor se prezintă cu tumori mediastinale sau abdominale şi semne clinice de compresiune. Afectarea hepatică şi splenică nu este rară şi nu lipsesc semnele generale (febră, slăbire). Folosind stadializarea clinică prezentată la boala Hodgkin, bolnavul se găseşte în momentul primei examinări, de obicei, în stadiul III sau IV. În afara deosebirilor histopatologice există şi cîteva deosebiri clinice şi de laborator care diferenţiază aceste limfoame de boala Hodgkin:

1. localizarea este mai frecventă la nivelul tubului digestiv (plăci Payer), sis-

temului limfoid amigdalo-faringian (inelul Waldayer) şi sistemului nervos central;

2. abdominal, domină localizarea la ganglionii mezenterici, care nu se opacifiază la limfografie, necesitînd laparatomie pentru a fi puşi în evidenţă;

3. există tendinţa la transformare în leucemie acută limfocitară (în 30—50% din cazuri; localizare certă la bolnavii cu adenopatii mediastinale de tip limfom limfoid)[1];

4. există modificări mai profunde ale imunităţii în formele cu proliferare malignă a limfocitelor B, constînd din hipergamaglobulinemie monoclonală (Ig. M), hipogamaglobulinemie globală, prezenţa de macroglobuline, anemie hemolitică autoimună.

Examene de laborator. Ca şi în boala Hodgkin biopsia ganglionară (nu puncţia) este esenţială pentru diagnostic. Celelalte investigaţii permit stabilirea stadiilor clinice. Este de remarcat normalitatea hemogramei şi medulogramei în stadiile incipiente; de asemenea prezenţa anomaliilor imune descrise. Jumătate din cazuri evoluează către a 10-a lună de boală cu modificări tipice în sîngele periferic şi în măduvă, modificări care confirmă evoluţia către leucemie acută limfatică. Laparatomia permite efectuarea biopsiei din organele abdominale şi corecta încadrare, pe stadii a bolii.

Tratamentul este mai puţin bine standardizat decît în boala Hodkin. Limfoamele nehodgkiniene sînt tumori foarte radiosensibile, dar rar sînt depistate în stadiul localizat. Dozele indicate: 4 000 rad (1 000 rad/săptămînă, 200 rad/zi, 5 zile/săptămînă) conduc la remisiuni şi chiar supravieţuiri de 2—3 ani, în 80% din cazuri. Limfoamele histiocitare recidivează. Avînd în vedere aspectul multifocal al tumorilor, chimioterapia pare cea mai indicată. Sînt numeroase formule de asociere, unii autori preconizînd acest tratament, indiferent de stadiu, pentru obţinerea regresiunii tumorilor clinic decelabile şi sterilizarea diseminărilor metastatice.

O schemă recentă (1976) este „cura COPAd“ recomandată pentru obţinerea remisiunii (tabelul 111).

Se indică 2—3 asemenea cicluri, separate de un interval de 7—14 zile şi urmate de chimioterapie de întreţinere cu durată de 12—36 de luni (în funcţie de stadiu). În acest timp se recomandă profilaxie neuromeningee ca în LAL.

După fiecare serie, către ziua a 10-a, se constată depresiune medulară importantă, în special pe seria granulocitară. Toxicitatea medicamentelor este profundă,

TABELUL 111

Cura COPAd

Medicament		Cale	Doză	Ziua administrării						
C	Ciclofosfamidă	i.v.	12 mg/kg corp	1	2	3	4	—	—	—
O	Vincristină (Oncovin)	i.v.	1,5 mg/m^2	1	—	—	—	—	—	7
P	Prednison	oral	100 mg/m^2	1	2	3	4	5	—	—
Ad	Adriamicină	i.v.	60 mg/m^2	—	2	—	—	—	—	—

---

[1] Sînt multe teorii care caută să explice această transformare. Se pare că limfomul nu produce un factor tumoral de angiogeneză care să-i permită să se dezvolte în continuare ca tumoră solidă. Transformarea leucemică se produce la sfîrşitul primului an de evoluţie.

dar nu pune viaţa în pericol. Dacă limfomul s-a transformat în leucemie acută limfocitară, se face tratamentul acesteia, ştiind că este mai refractară la tratament decît leucemiile apărute primar.

Durata medie de supravieţuire rămîne 12—18 luni, 69% din bolnavi nedepăşind 10 luni de viaţă după stabilirea diagnosticului.

TUMORI CEREBRALE

Neoplasmul cerebral reprezintă 18—23% din tumorile maligne ale copilului, fiind depăşit ca frecvenţă doar de leucemii.

Tumorile cerebrale ale copilului au următoarele particularităţi:

1) sînt infratentoriale în 2/3 din cazuri [1] (la adult doar 10%);

2) frecvenţă maximă la vîrsta 5—9 ani;

3) majoritatea (80%) au la bază celula glială;

4) din cauza morbidităţii unor proceduri de neurodiagnostic pediatrul are reticenţe în a trimite copilul pentru investigaţii în fazele precoce ale bolii, cînd diagnosticul nu poate fi formulat decît ca suspiciune;

5) metastazele extracerebrale sînt foarte rare;

6) radioterapia este indicată ca metodă principală de tratament alături de ablaţia chirurgicală (chimioterapia nu a dat rezultate încurajatoare);

7) este stabilită valoarea corticoterapiei în tumorile cerebrale, cu rol în reducerea edemului cerebral care însoţeşte tumora (efectul antineoplazic al medicamentului rămîne să fie definit);

Diagnosticul de tumoră cerebrală va fi suspectat dacă există triada: semne de hipertensiune intracraniană; deficit neurologic de focar, cu progresiune lentă; posibilitatea evidenţierii spaţiului ocupat de tumoră, prin proceduri de neurodiagnostic.

TABELUL 112

Frecvenţa relativă a tipurilor histologice de tumori cerebrale[1]
(la 100 de cazuri)

Infratentorial	Număr	Supratentorial	Număr
astrocitom	20	astrocitom	8
neuroblastom	18	ependimom	6
gliom trunchi cerebral	10	gliom malign	6
ependimom	8	craniofaringiom	5
neverificate	10	altele	8
total	66	total	33

---

[1] M.D. Walker (alcătuit după).

Creierul are o situaţie unică, fiind un organ conţinut într-o cutie osoasă rigidă. Orice formaţiune situată în fosa cerebrală posterioară tulbură curînd circulaţia lichidului cefalorahidian. Orice proces expansiv cerebral duce astfel la hipertensiune intracraniană.

Tabloul clinic al tumorilor cerebrale este dominat de *simptomatologia hipertensiunii intracraniene*, apărută fie prin creşterea de volum a tumorii, fie prin acumularea LCR, datorită tulburării circulaţiei acestuia. Sugarul are o toleranţă bună pentru creştera volumului conţinutului cutiei craniene, datorită fontanelelor şi suturilor incomplet osificate. Se constată în schimb creşterea circomferinţei craniului, mărirea şi bombarea fontanelelor şi desen vascular accentuat al scalpului.

Copilul mare acuză cefalee, la început intermitentă, apoi progresivă. *În copilărie cefaleea este de cauză organică*, se accentuează la schimbarea poziţiei capului şi este mai frecvent matinală. Uneori există iritabilitate şi anorexie. Se mai constată vărsături în jet, fără greţuri, mai frecvente în tumorile de fosă posterioară, apărînd la schimbările de poziție.

---

[1] 40% sînt cerebeloase.

Se adaugă grade variate de tulburări de personalitate și obnubilare, precedate de o stare de lentoare psihică și de scăderea agilității intelectuale.

La examenul obiectiv se poate evidenția strabism și diplopie (examen cu sticle colorate) care se produc prin compresiune pe nucleul perechii a VI-a. Semnele neurologice de focar depind de localizarea tumorii. Ataxia este un semn al tumorilor de fosă cerebrală posterioară, parezele se întîlnesc în tumorile de trunchi cerebral și cele situate supratentorial.

Hipertensiunea în fosa cerebrală posterioară poate genera „crize tonice posterioare", caracterizate prin accese de contractură a tuturor mușchilor, aducție și hiperpronație a membrelor superioare (numai degetele și articulația pumnului sînt în hiperflexie), trismus, ridicarea globilor oculari, midriază, tulburări de respirație ce pot merge pînă la apnee. Contractura poate fi asimetrică. Accesul are o durată scurtă, dar este revelator.

Se mai pot asocia modificări vegetative de tip bradicardie și hipertensiune arterială.

La examenul fundului de ochi se găsește edem papilar în 80% din cazuri; este mai rar la sugari, dar frecvența crește cu vîrsta. Edemul papilar prelungit conduce la atrofie optică.

Proceduri de neurodiagnostic. Se împart în „neinvazive" și „invazive". Este de dorit să se înceapă investigarea copilului cu procedurile cele mai puțin dureroase și mai puțin traumatizante.

1. *Radiografia craniului.* Poate arăta semne de hipertensiune intracraniană, cu dehiscența suturilor (primele afectate sînt suturile sagitală și coronară) și modificări la nivelul șeii turcești (demineralizare sau eroziune francă, uneori calcificări ale regiunii supraselare).

2. *Scintigrafia cerebrală* are valoare în tumorile supratentoriale.

3. *EEG* are valoare de localizare în tumorile supratentoriale, demonstrînd o lentoare a undelor, în focar. Pentru tumorile infratentoriale se pot evidenția aceste modificări pe derivațiile occipitale sau temporale.

4. *Examenul LCR* nu trebuie considerat un examen necesar în diagnosticul tumorilor cerebrale, fiind contraindicat în tumorile de fosă cerebrală posterioară. În LCR se pot găsi celule tumorale (meduloblastom, ependimom). În glioame crește proteinorahia iar glicorahia scade în infiltrația meningeală extensivă din neoplaziile primitive sau metastatice.

5. *Tomografia axială computerizată* este cea mai modernă procedură. Prin tomograme secționale ale substanței cerebrale se demonstrează localizarea exactă a leziunilor. Doza de iradiere este mai mică decît pentru o radiografie de craniu.

Procedurile așa-numite „invazive" sînt indicate numai la acele categorii de copii care nu au putut fi diagnosticați prin metodele anterioare. Ele cad în sarcina specialistului neurochirurg.

1. *Angiografia cerebrală* se practică cînd semnele de hipertensiune intracraniană nu se însoțesc de semne sugestive neurologice de focar. Se practică arteriografia carotidei sau arterei vertebrale. Are indicație în tumorile supratentoriale și demonstrează deplasarea arhitecturii vascularizației normale. Necesită anestezie generală.

2. *Pneumoencefalografia* are indicație cînd nu sînt semne de hipertensiune intracraniană. Se folosește pentru diagnosticul tumorilor infratentoriale, intra- sau paraventriculare.

3. *Ventriculografia* este indicată în tumorile liniei mediane. Se injectează substanță de contrast în ventriculii cerebrali.

Tumorile fosei posterioare
(infratentoriale)

Etajul subtentorial cuprinde cerebelul și trunchiul cerebral. Volumul său reprezintă 1/10 din volumul etajului supratentorial. Este locul de elecție al localizării tumorilor cerebrale la copil.

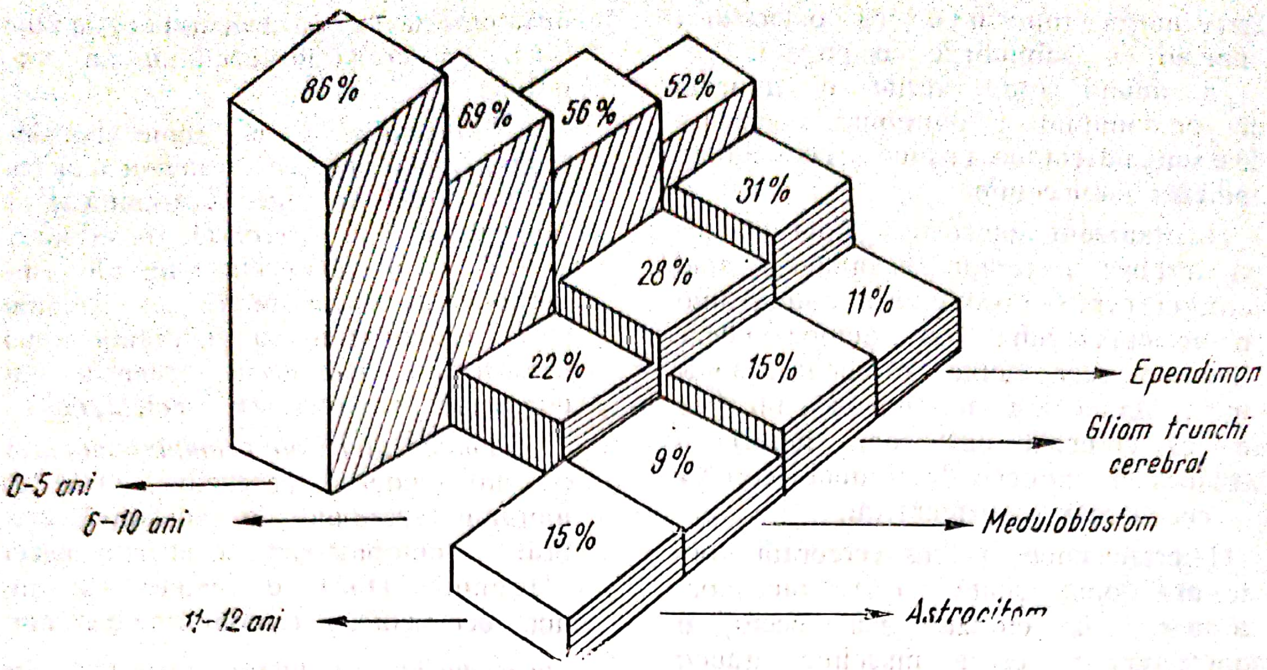


Fig. 129. Frecvenţa tumorilor de fosă posterioară, în funcţie de vîrstă (după P.G. Jones şi P.E. Campbell).

Astrocitomul cerebelului este o tumoră foarte rară la adult; se întîlneşte cu o frecvenţă de 11—30% la copil. Vîrsta la care se dezvoltă de obicei tumora este de 3—8 ani. Poate avea aspect chistic şi evoluează relativ lent. Poate fi situat fie pe linia mediană, fie la nivelul unei emisfere, determinînd semne de hipertensiune intracraniană iar ca semne neurologice de focar dă incoordonare, ataxie, tremor, nistagmus şi hiperreflexie de aceeaşi parte cu leziunea. Presiunea pe structurile vitale ale trunchiului cerebral poate conduce la crize tonice posterioare descrise anterior. Se pot evidenţia semne de tulburare a personalităţii. *Diagnosticul* se confirmă radiologic, scintigrafic şi prin ventriculografie.

Tratamentul este chirurgical, urmat de radioterapie intensivă, 60% din bolnavii trataţi nu mai prezintă semne neurologice în următorii 10 ani.

Meduloblastomul este o tumoră care atinge predominent sexul masculin. Apare cu o frecvenţă de 15—25% din tumorile cerebrale la copil, vîrsta de predilecţie fiind 2—5 ani. Sediul ei este pe linia mediană, la nivelul vermisului cerebelos, şi este constituită din celule germinative ale păturii granulare externe (celule nediferenţiate). Este o tumoră foarte malignă, cu creştere rapidă, care invadează rapid ventriculul IV şi cerebelul (emisferele). Semnele clinice sînt dominate de hipertensiune craniană severă şi ataxie. Generează metastaze extranervoase mai frecvent decît alte tumori.

Tratamentul chirurgical urmăreşte decompresiunea la nivelul fosei cerebrale posterioare, urmată de radioterapie. Tumora este radiosensibilă. S-a mai iniţiat terapia intrarahidiană cu metotrexat (fiind o tumoră scăldată în LCR) şi chimioterapia generală cu vincristină şi ciclofosfamidă intravenos, săptămînal. *Prognosticul* este foarte grav; doar 25% din bolnavi nu au semne neurologice după 5 ani.

Gliomul trunchiului cerebral. Reprezintă 8—20% din tumorile cerebrale, vîrsta la care se întîlneşte cel mai frecvent fiind de 6—8 ani. Tumora are volum foarte mic, de aceea *nu dă semne de hipertensiune intracraniană*. Ca semn neurologic patognomonic se notează apariţia insidioasă a paraliziilor multiple şi bilaterale de *nervi cranieni* (mai frecvent perechea VI, VII, IX, X şi perechea a V-a, ramura senzitivă), asociată cu *semne piramidale* (hemipareză, hiperreflexie și Babinschi pozitiv) și *ataxie cerebeloasă*. Simptomatologia este foarte sugestivă. Diagnosticul astfel suspectat este confirmat de pneumoencefalografia gazoasă, care demonstrează deplasarea ventriculului IV și a apeductului Sylvius prin lărgirea punții. Explorarea chirurgicală se restrînge la cazurile nediagnosticate.

Radioterapia este tratamentul de șoc cu doză de 5 000—5 500 rad timp de 5—6 săptămîni. Din cauză că trunchiul cerebral este scăldat în LCR există indicație pentru terapia intrarahidiană cu metotrexat, injectat la interval de 5 zile, pînă la dispariția celulelor tumorale. *Prognosticul* este foarte grav; supraviețuirea maximă este de 1 an.

Ependimomul (fig. 130. A și B) fosei posterioare este întîlnit în 8% din cazurile de tumori cerebrale la copil. Este situat de obicei la nivelul ventriculului al IV-lea și conduce precoce la tulburarea circulației LCR, cu apariția semnelor de hipertensiune intracraniană. Dă rar metastaze, deși tumora este foarte malignă. Se face tratament chirurgical, urmat de radioterapie. După tratament, au fost raportate supraviețuiri de peste 5 ani, în 80% din cazuri.

Tumorile supratentoriale

Tumorile regiunii selare și supraselare. Cele mai frecvente tumori ale acestei regiuni sînt craniofaringiomul și gliomul căilor optice. Datorită localizării, au semne clinice comune, generînd disfuncții talamice și hipofizare: semne de hipertensiune intracraniană; tulburări de vedere, cu pierderea progresivă a acuității vizuale, care se instalează caracteristic cu hemianopsie bitemporală, ajungîndu-se la atrofie optică; tulburări hipofizare (oprirea creșterii, hipotiroidism, afectarea maturării sexuale); tulburări hipotalamice incluzînd adipozitate și diabet insipid.

Craniofaringiomul reprezintă 4—10% din tumorile cerebrale ale copilului. Se dezvoltă din resturi epiteliale scuamoase ale pungii lui Ratke. Histologic, este considerat o tumoră benignă, dar din cauza localizării și a dificultăților de abordare intră în categoria tumorilor maligne. În 80% din cazuri se pot evidenția radiologic modificări la nivelul șeii turcești și calcificări ale regiunii supraselare, iar la examenul fundului de ochi, atrofie optică bilaterală.

Tratamentul este dificil. Se practică intervenția chirurgicală, urmată de radioterapie. Preoperator se începe adminis-

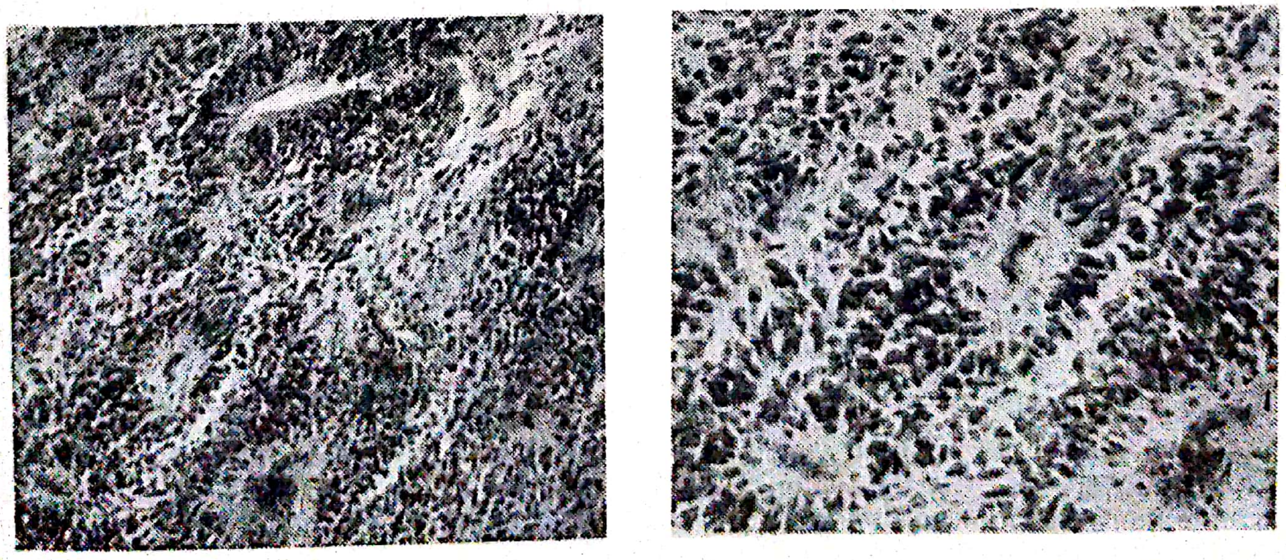


Fig. 130. Ependimoblastom. A — Aspect de ansamblu. Se remarcă în stînga jos dispunerea radială a ependimoblastelor, în jurul unui vas capilar, formînd pseudorozete; în mijloc, sus, o rozetă adevărată (×150). B — Pseudorozete formate din elemente de tip ependimoblastic dispuse radiar în jurul vaselor capilare (×300)

trarea de prednison, care se continuă şi postoperator. Postoperator se instalează diabet insipid. Există însă o perioadă de tranziţie de 2—3 zile, imediat după operaţie, în care diureza este foarte mică, existînd hipersecreţia de HAD, ceea ce conduce la instalarea unui edem cerebral grav şi intoxicaţie cu apă, eventualitate ce trebuie bine cunoscută de pediatrul care îngrijeşte copilul, postoperator. În evoluţie, se pune astfel problema echilibrării hidroelectrolitice şi a tratamentului de substituţie a diabetului insipid.

Tumorile emisferelor cerebrale. Din punct de vedere histologic tumorile emisferelor sînt glioame (astrocitom 8%, glioblastom 10%, ependimom supratentorial provenit din ependimul ventricular 5—6%). Unele tumori sînt chistice.

Manifestările clinice sînt dominate de: semne de hipertensiune intracraniană, convulsii nespecifice sau focale (în 40% din cazuri) şi semne neurologice de focar şi anume hemipareze (40%), ataxie, tulburări de vedere (hemianopsie). Se mai notează tulburări ale personalităţii.

Radiologic se obiectivează semnele de hipertensiune intracraniană; uneori se văd calcificări. Se stabileşte sediul tumorii după folosirea combinată a metodelor de neurodiagnostic (angiografie, scintigrafie, EEG şi echoencefalografie).

Tratamentul este chirurgical atunci cînd abordarea este posibilă. Tumorile situate în jurul ventriculului al III-lea şi hipotalamus pot beneficia numai de radioterapie. Deoarece generează mai rar tulburări în circulaţia LCR, supravieţuirea este mai lungă.

NEUROBLASTOMUL (NEUROBLASTOMA SYMPATICUM)

Neuroblastomul este una din cele mai frecvente tumori ale copilului, ocupînd locul al patrulea ca frecvenţă, după leucemii, tumori cerebrale şi limfoame. 1/4 din cazuri sînt diagnosticate sub vîrsta de 1 an (este cea mai frecventă tumoră malignă a sugarului), restul de 3/4 fiind diagnosticate înaintea vîrstei de 5 ani.

Neuroblastomul este o tumoră malignă a sistemului nervos simpatic. Aproximativ în 50% din cazuri se dezvoltă din medulosuprarenală. 50% se dezvoltă din lanţul ganglionar simpatic cervical, toracal, lombar, abdominal şi pelvin. Poate avea ca punct de plecare diferitele trepte de maturare a celulelor nervoase simpatice: simpaticogonii, simpatoblaşti, celule cromafine ale medulosuprarenalei. *Histologic*, tumora prezintă grade diferite de diferenţiere. Cu cît celula este mai puţin diferenţiată, cu atît tumora este mai malignă. Pe aceeaşi secţiune histologică (fig. 131. A şi B) se pot vedea arii celulare cu grade diferite de diferenţiere, celulele fiind aşezate în pseudorozete, situate într-un ţesut fibrilar foarte fin.

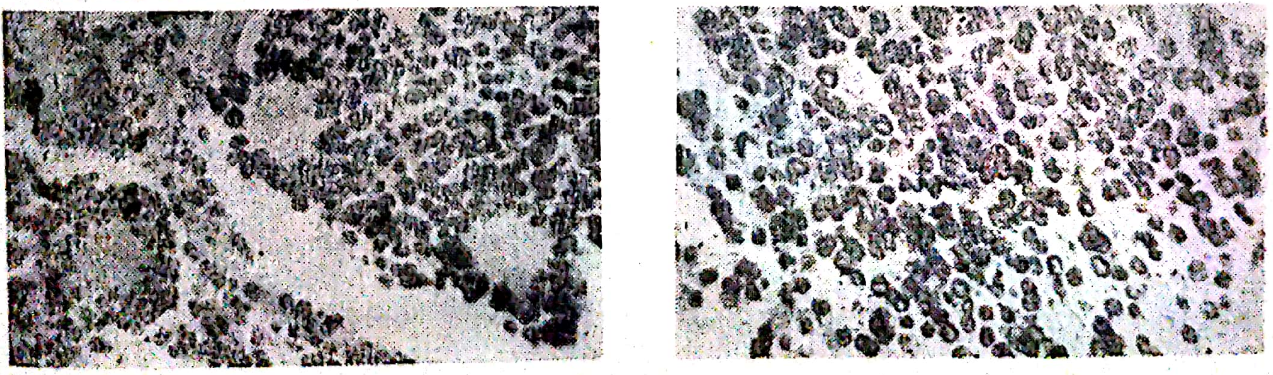
Consideraţii imunologice. Tumora regresează spontan în 1—5% din cazuri, în special la sugar, avînd cel mai mare procent de regresiune din toate neoplaziile copilului. Pentru înţelegerea istoriei naturale a neuroblastomului, factorii imunologici sînt foarte semnificativi. S-a putut astfel demonstra rolul răspunsului imun al organismului împotriva creşterii tumorale cît şi reacţia împotriva antigenelor tumorale. Regresiunea spontană a tumorii este considerată consecinţa răspunsului imun al gazdei împotriva creşterii tumorale. Mecanismul imun al retrocedării este sugerat de următoarele observaţii: infiltrate limfocitare în neuroblastoamele cu prognostic bun; număr mare de limfocite în sîngele periferic la copiii cu evoluţie favorabilă a tumorii; bolnavii cu neuroblastom au un număr crescut de limfoblaşti în măduvă, sugerînd proliferarea lor ca răspuns la antigenele tumorale; limfocitele de la copiii cu neuroblastom inhibă creşterea pe culturi de ţesuturi a neuroblaştilor proveniţi de la alte gazde (aceste limfocite au efect citotoxic). Se consideră că este o citotoxicitate mediată celular, împotriva antigenelor tumorale comune oricărui tip de neuroblastom.

TABELUL 113

Indicații de tratament în tumorile cerebrale

Zona afectată	Tipul tumorii	Indicații terapeutice și perspective
Cerebel și ventricul IV	Astrocitom	Extirpare chirurgicală urmată de radioterapie intensivă; prognostic bun dacă extirparea este completă
	Meduloblastom	Decomprimarea chirurgicală a fosei posterioare; radioterapie locală; chimioterapie; *shunt* (ventriculopleural, de exemplu). Prognostic sever; rareori supraviețuire peste 5 ani
	Ependimom hemangioblastom, papilom al plexului coroid	Cură chirurgicală posibilă în hemangioblastom și papilom al plexului coroid
Trunchi cerebral	Astrocitom, spongioblastom, gliom	Radioterapie locală; remisiuni de scurtă durată; prognostic grav; supraviețuire medie de 1 an
Creier mijlociu și ventricul III	Astrocitom, teratom, ependimom	*Shunt* ventriculocisternal pentru degajarea obstrucției; radioterapie intensivă. Prognostic sumbru
	Papilom al plexului coroid, chist coloid	Îndepărtarea chirurgicală totală. Prognostic bun
Diencefal	Astrocitom	Radioterapie; *shunt* lichidian pentru deblocare; prognostic variabil, în general sumbru
Regiunea supraselară	Gliom optic	Radioterapie dacă este interesată chiasma; extirpare chirurgicală dacă este implicat numai nervul optic. Prognostic relativ bun. Abordare conservatoare avizabilă
	Craniofaringiom	Excizie chirurgicală completă; hormonoterapie de substituție. Prognostic bun, dacă excizia chirurgicală este completă
Emisfere cerebrale și ventriculi laterali	Gliom, astrocitom primar, glioblastom sarcom leptomeningian, meningiom	Biopsie chirurgicală sau excizie dacă este posibil; radioterapie. Prognostic variabil. Chimioterapie
	Ependimom, papilom al plexului coroid	Excizie chirurgicală a papilomului plexurilor coroide; *shunt* dacă persistă hidrocefalia

Fig. 131. Neuroblastom. A. — Simpatogonii, cu formare de „rozete“ și neurofibrile în interior. B — Elemente mai diferențiate, simpatoblastice, care nu mai formează rozete (Sp. Popescu-Micloșanu)



Clinica este foarte polimorfă, fiind legată de localizarea, stadiul de evoluţie, metastazele tumorale şi vîrsta bolnavului. Copilul este adesea palid, iritabil, anorexic şi febril, avînd aspect pseudoinfecţios, trăsătura caracteristică cancerelor la copii. Mulţi bolnavi au diaree. Simptomatologia este dominată însă de *prezenţa tumorii*. Tumora abdominală atrage atenţia prin dimensiuni. Este dură, aderentă de planurile posterioare, avînd tendinţa de a depăşi linia mediană. Copilul acuză dureri abdominale provocate de compresiune şi deplasarea viscerelor. Dacă tumora este toracică, ea ocupă mediastinul posterior şi se manifestă prin tuse, dispnee şi dureri toracice; poate determina eroziuni costale.

Mai rar neuroblastomul este situat la nivelul lanţului simpatic cervical, manifestîndu-se ca o tumoră în triunghiul cervical posterior, înapoia sternocleidomastoidianului. Cînd este situată în pelvis dă semne de compresiune pe tractul digestiv şi urinar inferior, simulînd un teratom sacrococcigian, cu evoluţie intraabdominală.

La *sugar şi la copilul mic*, tumora dezvoltîndu-se în special din lanţul simpatic laterovertebral, *nu există manifestări endocrine*, dominînd semnele de compresiune. Copiii cu meduloblastom de suprarenală au crize de roşeaţă *(flush)*, transpiraţii, tahicardie, hipertensiune arterială, diaree, datorate descărcării de catecholamine din celulele cromafine ale suprarenalei. 75% din tumorile suprarenalei secretă epinefrină dar hipertensiunea se întîlneşte mai rar pentru că catecholaminele sînt rapid convertite în acid vanilmandelic şi homovanilic, formă sub care sînt eliminate în urină.

Un alt grup de simptome prezentate de bolnav se datoresc *metastazelor*, prezente în 75% din cazuri la prima examinare. Metastazele osoase, generînd dureri la acest nivel sînt cele mai frecvente şi precoce. De obicei sînt simetrice. Localizarea lor în orbită cu „protruzia globilor oculari“ şi hematoame periorbitare „în ochelari“, este caracteristică. Metastazele din oasele cutiei craniene pot determina fenomene de compresiune. Metastazele hepatice şi ganglionare ocupă locul secund ca frecvenţă, producînd hepatomegalie şi adenopatii importante. Metastazele din nervii periferici apar sub forma unor noduli subcutanaţi, alb-gălbui, cu diametrul de 1 cm (se întîlnesc numai la sugari). Unii bolnavi prezintă simptomatologie de encefalopatie acută cerebeloasă. Mecanismul acestor tulburări nu este clarificat dar în orice sindrom cerebelos (ataxie, crize oculogire), de etiologie neclară se va cerceta eventualitatea unui neuroblastom.

Diagnostic de laborator. Anemia şi trombocitopenia semnalate în multe cazuri sînt secundare invadării măduvei de către neuroblaşti. Mielograma este obligatorie. Deoarece la microscopia optică neuroblaştii seamănă cu limfocitele, pentru diagnosticul diferenţial se recomandă examinarea aspiratului medular la microscopul electronic, putînd fi astfel identificate aspecte patognomonice.

Creşterea nivelului seric al catecholaminelor şi eliminarea urinară crescută a produşilor lor de excreţie este expresia hipersecreţiei de catecholamine din ţesutul tumoral al medulosuprarenalei. În urina de 24 de ore poate fi dozat acidul vanilmandelic (AVM) (valori normale: sub 2 ani 0,1—8,6 mg/l; 2—14 ani 0—10,2 mg/l; copii 83 ± 26 μg/kg. corp/zi) şi acid homovanilic (AHV) (valori normale: 3—16 g/g creatinină). O metodă rapidă *screening* pentru determinarea eliminărilor crescute de AVM în urină este testul La Brosse[1]. 75% din bolnavi au valori crescute ale eliminărilor de AVM şi AHV în urină. Nivelul lor scade după ablaţia chirurgicală a tumorii, fiind un test de urmărire postoperatorie.

---

[1] *Testul La Brosse*. Se pun 2—3 picături de urină pe hîrtia de filtru. Deasupra se pune cîte 1 ml din soluţia I şi II. Culoarea galbenă dispare. Se adaugă 2 ml din soluţia III. Test pozitiv: culoare intens violetă. Sol. I: 0.2% paranitroanilină. Sol. II: 0.2% nitrit de sodiu. Sol. III: 10% carbonat de potasiu.

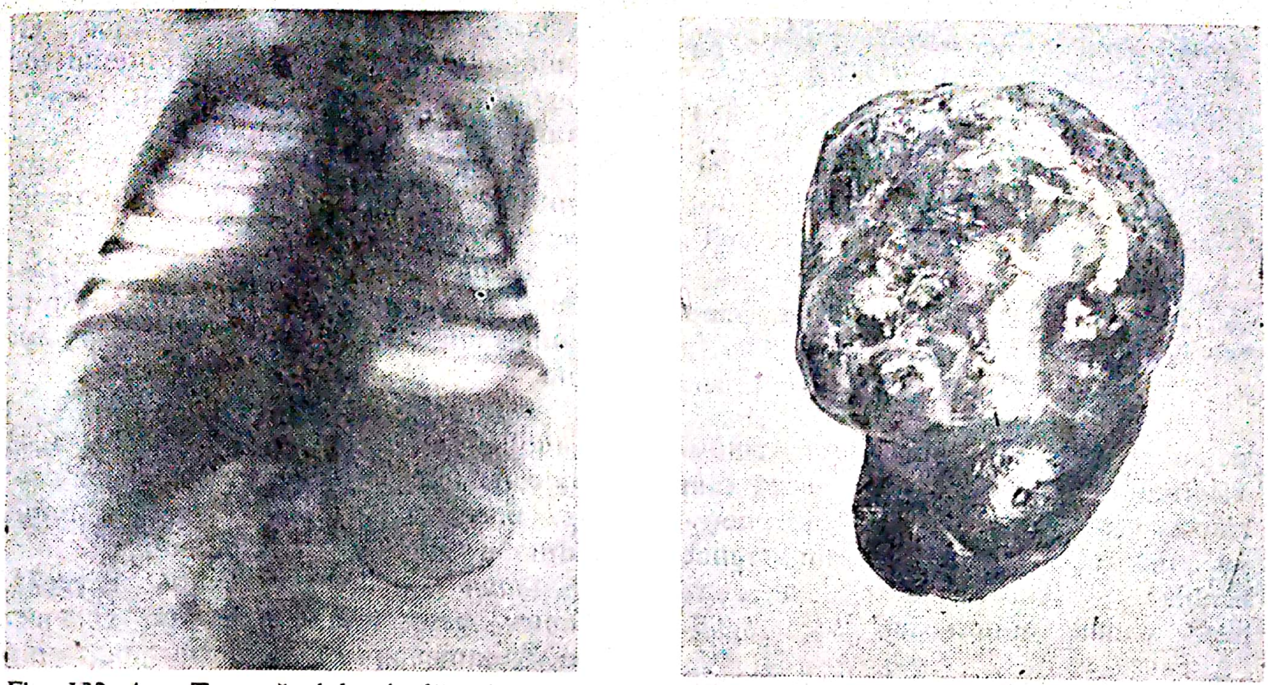


Fig. 132. A — Tumoră abdominală stîngă cu calcificare peritumorală; B — Acelaşi caz: aspectul macroscopic al tumorii.

50% din copii au cistationurie (normal absentă). Cistationuria este independentă de excreţia de AVM şi reprezintă un test adjuvant pentru diagnosticul neuroblastoamelor nesecretorii.

Examenul radiologic este esenţial. La pielografie (obligatorie) se poate evidenţia deplasarea în jos şi lateral a bazinetului, ridicarea unilaterală a diafragmului şi calcificări intratumorale, considerate patognomonice pentru neuroblastom. Radiografia toracică de profil poate demonstra localizarea tumorii în mediastinul posterior, iar radiografiile osoase evidenţiază metastazele de la acest nivel, caracterizate prin zona de distrugere osoasă, asemănătoare cu granulomul eosinofil şi sarcomul Ewing. Fiind o tumoră foarte vascularizată, angiografia poate stabili cu precizie extinderea ei.

În *cariotipul* bolnavilor cu neuroblastom au fost constatate anomalii cromozomice.

Prognosticul şi tratamentul depind de gradul de extensie al tumorii. S-au descris următoarele stadii clinice:

Stadiul I-Local. Afectarea unui singur organ. Tumoră complet rezecabilă.

Stadiul II-Regional. Tumora invadează organe din vecinătate, fără a depăşi linia mediană; sînt afectaţi ganglionii limfatici regionali de aceeaşi parte. Tumora este parţial rezecabilă.

Stadiul III-Tumoră *extensivă*, depăşind linia mediană; sînt afectaţi ganglionii limfatici bilateral.

Stadiul IV — Metastaze osoase şi afectarea ganglionilor limfatici *la distanţă*.

Stadiul IV-S — Sistemic. Metastaze medulo-osoase, hepatice, cutanate.

Vîrsta are de asemenea importanţă în formularea prognosticului. Cu cît vîrsta este mai mică, cu atît prognosticul este mai bun. Urmărind supravieţuirea pe o durată de 2 ani de la depistarea tumorii aceasta este următoarea: 74% supravieţuiesc sub 1 an; 26% între 1—2 ani; 12% peste 2 ani. Sugarii pot avea prognostic foarte bun dacă sînt supuşi terapiei multimodale, deoarece ei fac forme localizate. Speranţa de supravieţuire este mai mare cînd metastazele sînt în piele şi ficat, decît cînd au apărut metastaze osoase. Modificările cromozomice sînt un element de prognostic rău. Prognosticul se mai poate îmbunătăţi prin evoluţia spontană a tumorii către o formă cu celule mai bine diferenţiate. Aceasta este

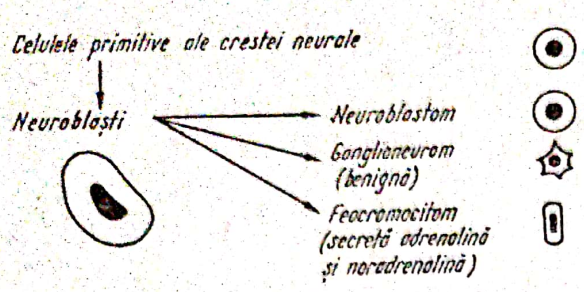

Celulele primitive ale crestei neurale
Neuroblaști
Neuroblastom
Ganglioneurom (benignă)
Feocromocitom (secretă adrenalină și noradrenalină)

Fig. 133. Tumori derivate din celulele crestei neurale primitive (după P.G. Jones și P.E. Campbell).

posibil pentru că s-a dovedit că celulele sistemului nervos simpatic derivă din creasta neurală embrionară și, atît neuroblastomul cît și ganglioneuromul (replica benignă) și feocromocitomul, au „strămoși“ celulari comuni (fig. 133).

Tratamentul neuroblastomului este multimodal, fiind individualizat în funcție de stadiul bolii și vîrsta bolnavului.

Stadiul I. Pe primul plan se situează tratamentul chirurgical. Ablația tumorii se face la 3 zile după ce s-a început chimioterapia mixtă cu vincristină și ciclofosfamidă. Vincristina se administrează în doză de 1,8 mg/m^2 i.v., o dată pe săptămînă iar ciclofosfamida 350/mg/m^2, i.v. în săptămîna 1 și 2 sau/și 3 și 4 (dacă nu se începe radioterapia). Durata totală a curei este de 6 săptămîni.

Radioterapia se începe la 3—4 săptămîni după operație cu următoarele doze: la vîrsta de 0—12 luni, 1 000—1 500 rad; la 1—5 ani 1 500—4 000 rad. În timpul radioterapiei, chimioterapia se administrează discontinuu.

Tratamentul de întreținere se va face cu ciclofosfamidă 250/mg/m^2/zi, oral, timp de 5 zile, la fiecare 3 săptămîni. Durata administrării este de 1—2 ani.

Stadiul II. a) *Dacă se operează precoce,* înainte de radioterapie, se începe cu o primă doză chimioterapică i.v., după care se operează. Chimioterapia postoperatorie se face timp de 12 săptămîni cu vincristină i.v. săptămînal și ciclofosfamidă i.v. în săptămînile 1, 2, 8, 10 și 12 (ca în stadiul I).

Radioterapia se începe în săptămîna a 3-a. Tratamentul de întreținere (ca mai sus) se prelungește 1—2 ani.

b) *Operația se amînă.* Se face chimioterapie timp de 12 săptămîni cu vincristină i.v., săptămînal și ciclofosfamidă i.v. în săptămînile 1, 2, 8, 10 și 12. Operația se recomandă în săptămîna 9, 10 sau 11. Terapia de întreținere va dura 2 ani.

Stadiul III. Se procedează ca în stadiul II, dar se adaugă al 3-lea citostatic: vinblastina 2,5 mg/m^2, i.v. în săptămînile 7, 9, 11.

Terapia de întreținere se aplică ca în stadiile precedente dar se adaugă al 3-lea citostatic (adriamicina, daunorubicina)care se injectează i.v. în a 3-a săptămînă, dintr-un ciclu de 12 săptămîni.

Stadiul IV. Idem cu stadiul precedent. Pentru acest stadiu de evoluție schemele de tratament propuse sînt mai puțin bine standardizate. Iată o altă variantă: ciclofosfamidă 600 mg/m^2, i.v. în prima zi de tratament și vincristină 1,5 mg/m^2 în ziua a 5-a. În intervalul dintre aceste administrări bolnavul va primi zilnic 200 mg/m^2 DTIC (dimetil-triazeno-imidazol-carboxamidă, pulbere sensibilă la lumină și căldură), i.v. Cura nu se începe decît la o leucocitoză minimă de 3 500/mmc, dintre care 2 000 polinucleare. Se poate asocia tratament simptomatic cu prednison 1—2 mg/kg. corp și levomepromazină 1—3 mg/kg. corp în caz de dureri difuze.

Supravegherea bolnavului se face prin controlul săptămînal al hemogramei și dozarea lunară a cateholaminelor urinare. Remisiunea completă se declară cînd s-a obținut un examen clinic normal mielograma este normală din mai multe zone puncționate, nu sînt leziuni osoase evolutive radiologic, se constată normalizarea pielografiei, limfografiei și nivelului cateholaminelor urinare.

TUMORA WILMS (NEFROBLASTOMUL)

Tumora Wilms reprezintă 6% din tumorile maligne ale copilului. În 3/4 cazuri apare sub vîrsta de 5 ani, în 2/3 din cazuri sub vîrsta de 3 ani, rar peste 10 ani, cînd este mai frecvent hipernefromul. Se constată asocierea cu malformaţii ale aparatului urinar (hipospadias, hermafroditism, ectopie testiculară, criptorhidie, duplicaţie ureterală, rinichi în potcoavă) sau alte tipuri de malformaţii cum sînt aniridia, cataracta, hemihipertrofia primară. În 2—3% din cazuri este bilaterală. *Macroscopic* tumora se dezvoltă din parenhimul renal, fiind localizată spre polii rinichiului. Este înconjurată de o capsulă fibroasă, este foarte friabilă şi foarte vascularizată. Conţine numeroase zone de necroză şi de hemoragie intratumorală. Deformează bazinetul renal. Este o tumoră cu caracter invadant. Din punct de vedere *histologic* (fig. 134 şi 135) se dezvoltă din ţesutul vestigeal embrionar, fiind o tumoră a blastemului renal. Este o tumoră embrionară mixtă deoarece conţine elemente embrionare epiteliale (carcinomatoase) şi conjunctive(sarcomatoase), fiind de fapt un carcinosarcom. Se păstrează şi schiţe de formaţiuni tubulare şi glomerulare. La 25% din copiii sub 2 ani se întîlnesc *metastaze* în plămîn şi ficat. Frecvenţa lor creşte la 50% peste vîrsta de 2 ani.

Clinic, primul semn de boală (întîlnit la 60% din bolnavi) este apariţia unei *formaţiuni abdominale* palpabile, cu mărirea de volum a abdomenului, contact lombar, suprafaţă boselată, dură, care ocupă flancul, uneori şi fosa iliacă, dar nu depăşeşte linia mediană. Tumora este nedureroasă (asimptomatică) şi se dezvoltă anterior (spre deosebire de neuroblastom care se dezvoltă posterior). Are o creştere rapidă. Odată depistată, se va evita palparea intempestivă a tumorii avînd în vedere marea ei friabilitate şi pericolul diseminărilor. *Hematuria* apare în 15% din cazuri (5% macroscopic, 10% microscopic) şi este variabilă, pasageră, nedureroasă, cu repetare capricioasă. *Febra* prelungită, uneori prezentă, poate fi explicată prin necroze intratumorale sau metastaze. Se mai asociază slăbire, paloare, tulburări digestive cu scaune diareice, dureri abdominale recidivante, anorexie, uneori hipertensiune arterială (explicată prin compresiune pe artera renală şi ischemie).

Examenele de laborator arată anemie, leucocitoză, VSH crescut. Examenul sumar de urină poate fi normal sau arată hematurie micro-sau macroscopică. *Radiografia abdominală* (fig. 136) arată o masă tumorală localizată în loja renală, care deplasează intestinul spre partea opusă. Calcificările intratumorale sînt mai rare ca în neuroblastom şi au aspect „linear“, în „coajă de ou“. *Pielografia* evidenţiază deplasarea şi deformarea bazinetului renal, extensia tumorii spre vena cavă, starea funcţională şi anatomică a rinichiului de partea opusă (de mare importanţă atît timp cît nefrectomia rămîne tratamentul

Fig. 134. Tumoră Wilms; aspect histopatologic. Tubi renali cu aspect embrionar (Sp. Popescu. Micloşanu).

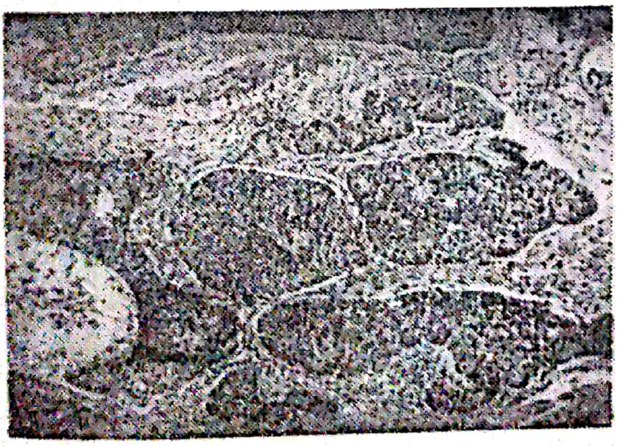
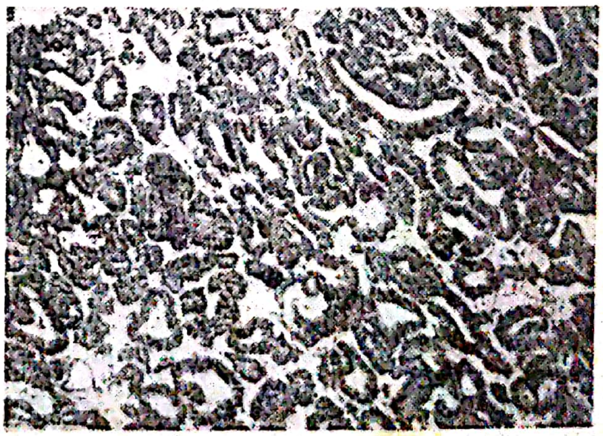


Fig. 135. Tumoră Wilms; aspect histopatologic. Focare alcătuite din blastem renal, în care se schiţează rozete care reprezintă tubii renali primitivi, situaţi într-o stromă de ţesut conjunctiv (Sp. Popescu-Micloşanu).



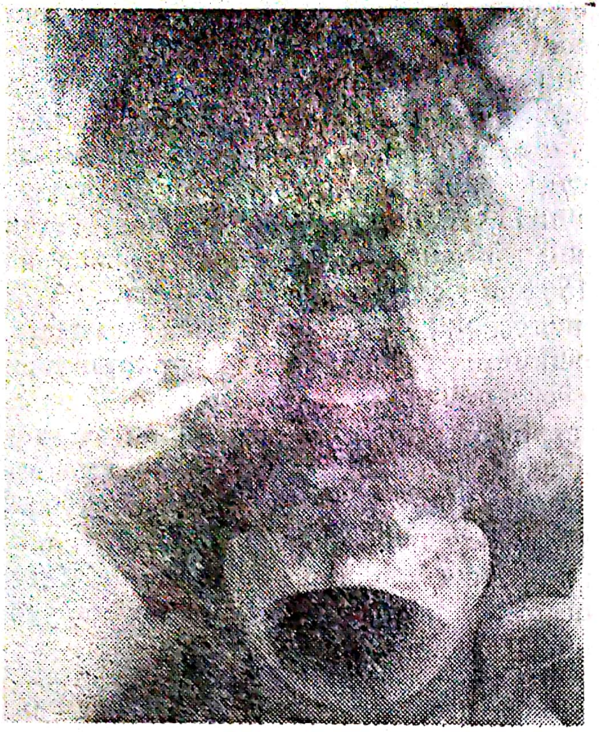


Fig. 136. Tumoră Wilms. Este vizibilă tumora renală dreaptă, care atinge creasta iliacă. Rinichiul drept este „mut“ la urografie.

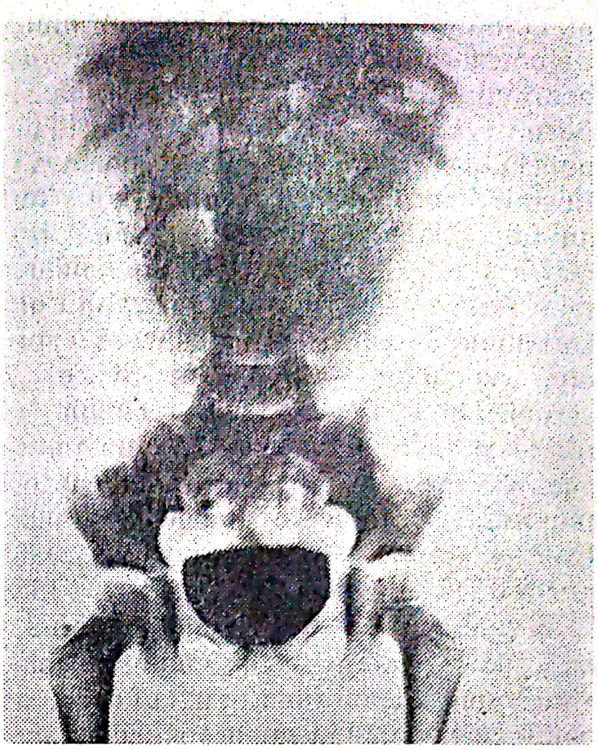


Fig. 137. Tumoră Wilms. Pielografie intravenoasă: deplasarea şi deformarea bazinetului stîng de către tumora extensivă.

de bază). *Scintigrama renală* evidenţiază dimensiunile şi localizarea tumorii prin defectul de captare a substanţelor radioactive la nivelul ţesutului tumoral. *Radiografia pulmonară şi radiografia scheletului* este obligatorie pentru evidenţierea metastazelor.

Evoluţia tumorii a fost stadiată. Cunoaşterea acestor stadii este utilă pentru stabilirea atitudinii terapeutice.

Stadiul I. Tumoră limitată la rinichi, cu capsulă intactă (rezecabilă).

A. Tumoră de maximum 6 cm., limitată la rinichi, fără depăşirea capsulei renale.

B. Tumoră mai mare de 6 cm, interesînd capsula renală.

Stadiul II. Tumoră limitată la loja renală (tumoră rezecabilă).

A. Extensia locală în jurul capsulei renale, fără invazia viscerelor învecinate şi fără metastaze.

B. Interesarea vaselor renale.

C. Invadarea ganglionilor hilului renal

Stadiul III. Tumoră limitată la abdomen.

A. Invazia viscerelor adiacente numai prin extensie directă (diafragm, splină, pancreas, colon).

B. Metastaze numai în cavitatea abdominală;

tumoră ruptă înainte sau în timpul intervenţiei, cu diseminare peritoneală.

C. Invadarea tumorală a venei cave.

Stadiul IV. Diseminare hematogenă. Metastaze la distanţă, în afara abdomenului (pulmon, oase, măduvă osoasă).

Stadiul V. Tumora Wilms bilaterală (concomitentă sau consecutivă).

Există şi o clasificare stadială mai simplă a tumorii Wilms, bazată numai pe informaţiile pe care le putem deţine preoperator, cunoscînd rezultatele investigaţiilor radiologice. A fost denumită *„clasificarea TNM“* şi este următoarea:

T_0 — Nu există tumoră

T_1 — Rinichiul nu este mare. Pielografia arată modificări minime.

T_2 — Rinichi mare, fără limitarea mobilităţii. Deformarea calicelor, deplasarea ureterului.

T_3 — Rinichi mare. Scade mobilitatea. Semne de compresiune vasculară (varicocel).

T_4 — Rinichi mare, fixat,

N_x — Nu se poate aprecia „prinderea“ afectarea ganglionilor.

N_0 — Nu există metastaze ganglionare.

N_1 — Afectarea ganglionilor regionali (demonstrabil prin limfografie).

M_0 — Fără metastaze.

M_1 — Metastaze la distanţă.

Metastazele pulmonare (cele mai frecvente) vor fi depistate prin radiografii şi tomografii pulmonare la toţi bolnavii cu tumoră Wilms, efectuate la interval de 4—6 săptămîni.

Tratamentul. Din momentul depistării tumorii abdominale, cazul trebuie „rezolvat" cît mai repede. Nefrectomia trebuie să fie primul gest terapeutic. Schemele actuale de tratament recomandă combinarea tratamentului chirurgical cu radio- şi chimioterapie.

Iată un exemplu:

I-a serie de tratament

	Actinomicină D	Vincristină
1-a zi	0,5 mg/m², i.v. (20 µg/kg. corp)	1,75 mg/m² (0,07 mg/kg. corp
2-a zi	Operaţia	
3-a zi	0,5 mg/m² i.v.	
5-a zi	0,5 mg/m² i.v.	—
8-a zi	0,5 mg/m² i.v.	1,75 mg/m² i.v.
15-a zi	—	1,75 mg/m² i.v.
22-a zi	—	1,75 mg/m² i.v.
Total	2 mg/m²	7 mg/m²

A 22-a zi se începe radioterapia.

A *II-a serie de tratament* (nu se face sub vîrsta de 18 luni)

1-a zi	0,5 mg/m² i.v.	1.75 mg/m² i.v.
3-a zi	0.5 mg/m² i.v.	—
5-a zi	0,5 mg/m² i.v.	—
8-a zi	0,5 mg/m² i.v.	1.75 mg/m² i.v.

A II-a serie de tratament se face la 10 săptămîni, 4 luni, 6 luni, 9 luni, 12 luni şi 15 luni după prima cură de tratament.

Este indicată radioterapie megavoltată; sub vîrsta de 18 luni: 2 000 rad; peste 18 luni: 3 000 rad în 20 şedinţe. Pentru metastazele pulmonare se recomandă radioterapie locală cu 2 000 rad.

Tratamentul tumorii Wilms bilaterale. Se consideră că sînt mai probabil tumori multiple, primare, multicentrice, decît metastaze (în formele concomitente). Se încearcă rezecţia bilaterală păstrînd o parte din parenchimul indemn. Se face radioterapie care să nu depăşească 1 200—2 000 rad pentru fiecare rinichi, de asemenea, chimioterapie. Viitorul acestor cazuri va fi rezolvat prin transplant renal.

Prognostic. Introducerea terapiei multimodale în tratamentul tumorii Wilms a îmbunătăţit evident rezultatele terapeutice, astăzi contîndu-se pe supravieţuiri de 70—90%, în comparaţie cu rezultatele favorabile (vindecări numai în 25—40% din cazuri) obţinute prin folosirea exclusivă a tratamentului chirurgical. Prognosticul este mai bun la vîrstă mai mică şi mai grav peste 4 ani.

HEPATOAMELE

Tumorile maligne primitive hepatice sînt relativ rare, reprezentînd 0,2—5% din totalul tumorilor maligne şi aproximativ 10% din tumorile abdominale. 2/3 sînt descoperite înainte de vîrsta de 3 ani, cu maximum de frecvenţă în jurul vîrstei de 1 an. Mai frecvente sînt metastazele hepatice din neuroblastom sau tumora Wilms.

Din punct de vedere *histologic* hepatoamele sînt carcinoame. Copilul are 2 tipuri de carcinoame hepatice: *hepatoblastomul*, sub vîrsta de 3 ani, conţinînd celule hepatice embrionare şi fetale (fig. 138 A şi B) şi *hepatomul malign* (cu incidenţă maximă în jurul vîrstei de 5—6 ani). Sexul masculin este mai des afectat, de asemenea lobul stîng. Hepatomul se poate asocia cu hemihipertrofii primare, absenţa congenitală a rinichiului, macroglosie; în schimb hepatocarcinoamele se dezvoltă pe un ficat anterior afectat (ciroză, tirozinemie).

Clinic, bolnavii pot prezenta fenomene generale nespecifice (febră, paloare, anorexie, astenie) dar simptomatologia este dominată de prezenţa tumorii abdominale, manifestată prin dureri locale şi mărirea de volum a abdomenului şi ficatu-

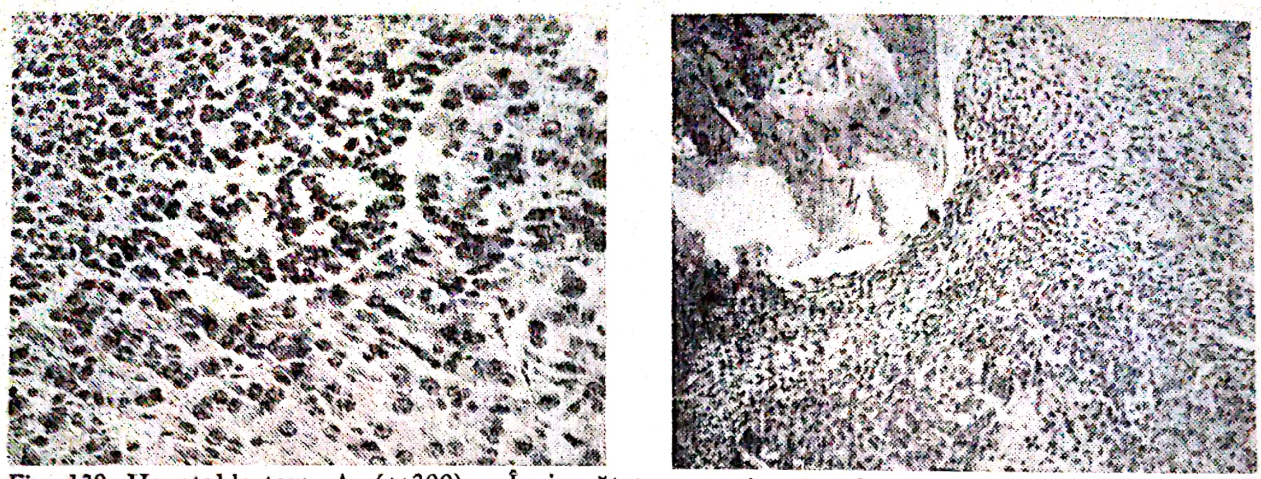


Fig. 138. Hepatoblastom. A. (×300) — În jumătatea superioară a figurii se văd celule epiteliale tumorale de tip embrionar cu slabă coeziune, formînd pseudorozete, iar în jumătatea inferioară, celule parenchimatoase tumorale, mai bine diferenţiate, de tipul ficatului fetal, prenatal (×300); B — În jumătatea inferioară a figurii este evidentă componenta tumorală epitelială, iar în jumătatea superioară, componenta mezenchimală cu tesut tînăr şi formare de osteoid (stînga sus (×150).

lui (de care poate fi deosebită sau nu). Hepatomegalia şi anemia sînt cele mai frecvente semne. Nu sînt rare fracturile patologice, osteoporoza fiind caracteristică hepatoblastoamelor. Icterul şi anomaliile testelor hepatice apar rar (uneori TGO sînt crescute), în schimb există dovezi ale tulburării metabolismului lipidic (hiperlipemie, hipercolesterolemie). În urină se poate constata cistationurie (normal nu există) iar în sînge se evidenţiază în 80% din cazuri alfa-fetoproteină.

Alfa-feto-proteina este o α_1 globulină (proteină oncofetală). Este sintetizată în ficatul fetal şi apare în a 12-a săptămînă a vieţii intrauterine, persistînd încă 15 zile după naştere. La prematurii cu hiperbilirubinemie se mai poate decela şi în a 3-a săptămînă de viaţă. Reapare în cancerele primitive de ficat, în unele teratoame, dar şi în hepatita virală, însoţind în mod tranzitoriu fenomenele de regenerare hepatică.

Diagnosticul pozitiv se poate preciza prin scintigrafie hepatică şi laparatomie. Puncţia biopsie hepatică este controversată, hepatomul fiind o tumoră foarte vascularizată.

Ca şi pentru celelalte tumori maligne s-au descris cîteva stadii clinice de evoluţie a hepatoamelor:

Stadiul I. Tumoră lobară, unicentrică, mai mică de 6 cm. Rezecabilă.

Stadiul II. Tumoră lobară, unicentrică, mai mare de 6 cm.

A) cu margine indemnă;
B) cu margine implicată;
C) multicentrică, localizată la un lob.

Stadiul III. Tumoră multicentrică; ambii lobi sînt implicaţi.

Stadiul IV. Metastatic

A) cu extensie directă la viscerele din vecinătate;
B) cu diseminare la distanţă.

Tratamentul depinde de stadiu. În stadiul I se recomandă rezecţie (lobectomie), cu atenţie la ischemia hepatică care poate interveni în timpul intervenţiei. Lobectomia poate fi fără consecinţe funcţionale, fiind cunoscută marea capacitate de regenerare a organului. Se completează tratamentul cu chimioterapie: vincristină 1,5 mg/m², o dată pe săptămînă, asociată cu ciclofosfamidă, i.v., 200 mg/m², o dată pe săptămînă. Acest tratament este continuat timp de 6 săptămîni şi nu necesită terapie de întreţinere. În stadiul II-A, B şi C se face aceeaşi terapie dar se completează ca un tratament de întreţinere de 1—2 ani. În stadiul III şi IV se face asocierea descrisă, dar se repetă la interval pe 2 săptămîni, timp de 2 ani.

Cele mai frecvente metastaze ale tumorilor hepatice sînt situate în plămîn sau ganglioni limfatici. *Prognosticul* este foarte grav. Sub 10% din bolnavii trataţi supravieţuiesc 3 ani.

Capitolul XIV

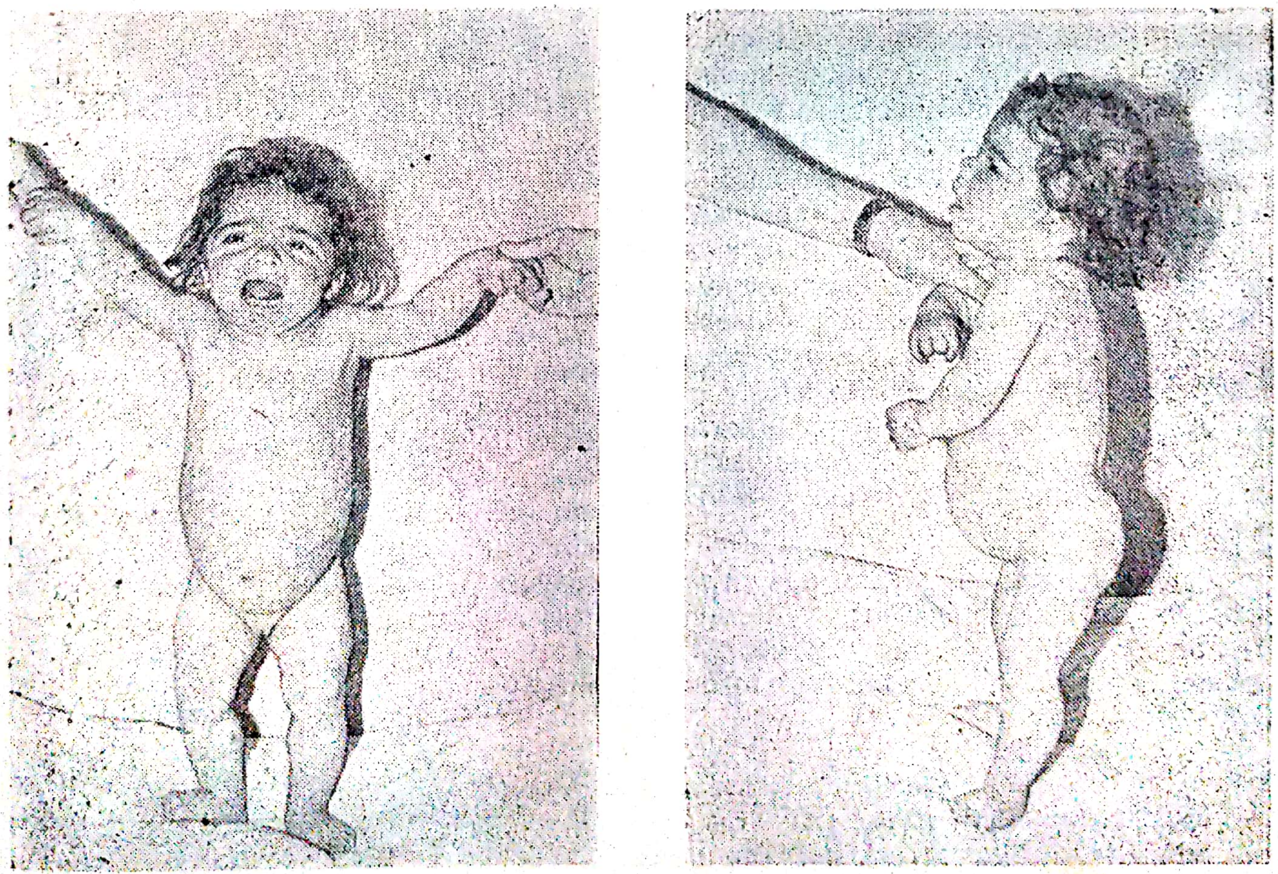
BOLI ENDOCRINE ŞI/SAU METABOLICE

HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL (CRETINISMUL)

Boala poate fi manifestă de la naştere (mixedemul congenital) sau se poate instala după o perioadă aparent normală (hipotiroidism funcţional). Se caracterizează prin: nanism, diminuarea activităţii fizice, tulburări vasocomotorii, constipaţie, macroglosie, hipotonie musculară marcată, voce răguşită, retard mintal, maturaţie dentară şi scheletică întîrziată. Din punct de vedere biologic se notează: scăderea iodului legat de proteină (PBI) şi a tiroxinei (T_4). Severitatea tabloului clinic este în funcţie de vîrsta la care debutează boala, precum şi de gradul insuficienţei tiroidiene. Mixedemul congenital este rareori diagnosticat de la naştere, dar eforturile de depistare precoce vor fi făcute, pe cît posibil, înainte de instalarea modificărilor ireversibile ale SNC.

Simptoame şi semne (fig. 139, A şi B). Chiar în absenţa glandei tiroide simptoamele apar abia după cîteva zile sau săptămîni de la naştere şi evoluează cu retard psihomotor; în perioada neonatală se notează: rinită, icter persistent, modificări ale tegumentelor şi fanerelor, paloarea tegumentelor care apar infiltrate, păr uscat şi friabil (uneori hipertricoză). Întîrzierea

Fig. 139. Hipotiroidism congenital. A — Aspect clinic caracteristic: hipertelorism, baza piramidei nazale lărgită, buze groase, macroglosie. B — Acelaşi caz. Abdomen mărit de volum, membre scurte.



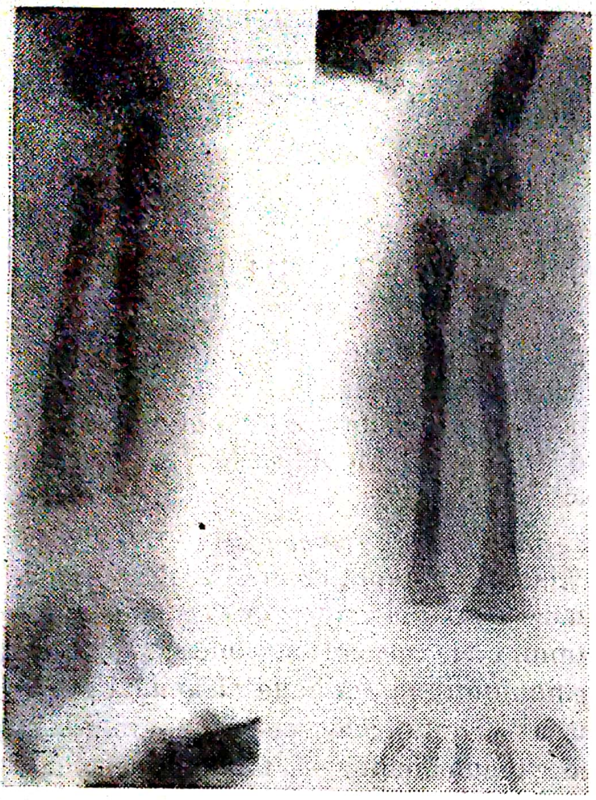


Fig. 140. Hipotiroidism congenital; aspect radiografic. Absenţa nucleilor de osificare.

creşterii şi dezvoltării este o trăsătură caracteristică şi constă din: nanism, extremităţi scurte, hipertelorism, închiderea tardivă a fontanelelor. Totodată se notează şi o întîrziere în dezvoltarea sexuală (alteori există precocitate sexuală). *Examenul radiologic* (fig. 140) evidenţiază o întîrziere a dezvoltării epifizare (apreciată după vîrsta osoasă). Dozarea PBI şi a tiroxinei arată valori scăzute, iar captarea iodului radioactiv este sub 10% (normal 10—50%). Hipercolesterolemia, caracteristică copilului mai mare poate lipsi uneori la sugar. Excreţia de creatinină urinară este crescută; fosfataza alcalină este ocazional redusă în ser. Activitatea G-6-PD este diminuată.

Terapia de substituţie cu hormon tiroidian este indicată şi eficientă. Sodium-l-tiroxina (levotiroxina) este superioară tiroxinei exsicate. Acest tratament furnizează atît T_4 cît şi T_3. La sugari, doza iniţială este de 50µg/zi, putîndu-se creşte după 1—2 săptămîni la 100 µg/zi. Această doză este adecvată 1—2 ani, după care se creşte la 150—200 µg/zi. Copiii mari pot primi iniţial 100—150 µg/zi (numai rareori este necesară o doză mai mare de 200 µg/zi). Iniţierea, la o vîrstă precoce, a tratamentului este esenţială pentru evitarea tulburărilor cerebrale reziduale sau sechelare. Este necesară monitorizarea şi menţinerea în limite normale a nivelului T_4 şi T_3. Rata creşterii este un bun indicator clinic al eficienţei terapiei. O atenţie specială va fi acordată dezvoltării şi deficienţelor neurologice.

Dacă se foloseşte tiroidă desicată [1] se vor administra 15—30 mg/zi [2], timp de 1—2 săptămîni, apoi se creşte doza cu cîte 15 mg la fiecare 1—2 săptămîni, pînă la doza de 60 mg/zi. La copilul mic doza necesară poate fi de 60—150 mg/zi, iar la copilul mare 90—180 mg/zi. Bolnavii răspund prompt la terapie (ameliorare după 7—21 de zile).

Triiodotironina (liotironina sodică sau triiodotironina hidroclorică [3]) are efect mai rapid dar de mai scurtă durată.

HIPERPLAZIA CONGENITALĂ A SUPRARENALELOR [4]

Hiperplazia congenitală adrenală este o tulburare ereditară în biosinteza steroidică suprarenaliană, care constă în incapacitatea de sinteză a hidrocortizonului din precursorii săi. Ca urmare a scăderii concentraţiei hidrocortizonului, activitatea glandei hipofize creşte, rezultînd o hipersecreţie de ACTH, care va conduce la hiperplazie suprarenaliană şi eliminare crescută de metaboliţi intermediari şi androgeni. În *tabelul* 114 sinteza cortizonului urmează etapele marcate cu linie mai groasă. În dreapta sînt înscrişi metaboliţii urinari întîlniţi în mod

---

[1] Tiroidă. drajeuri de 75 şi 125 mg.

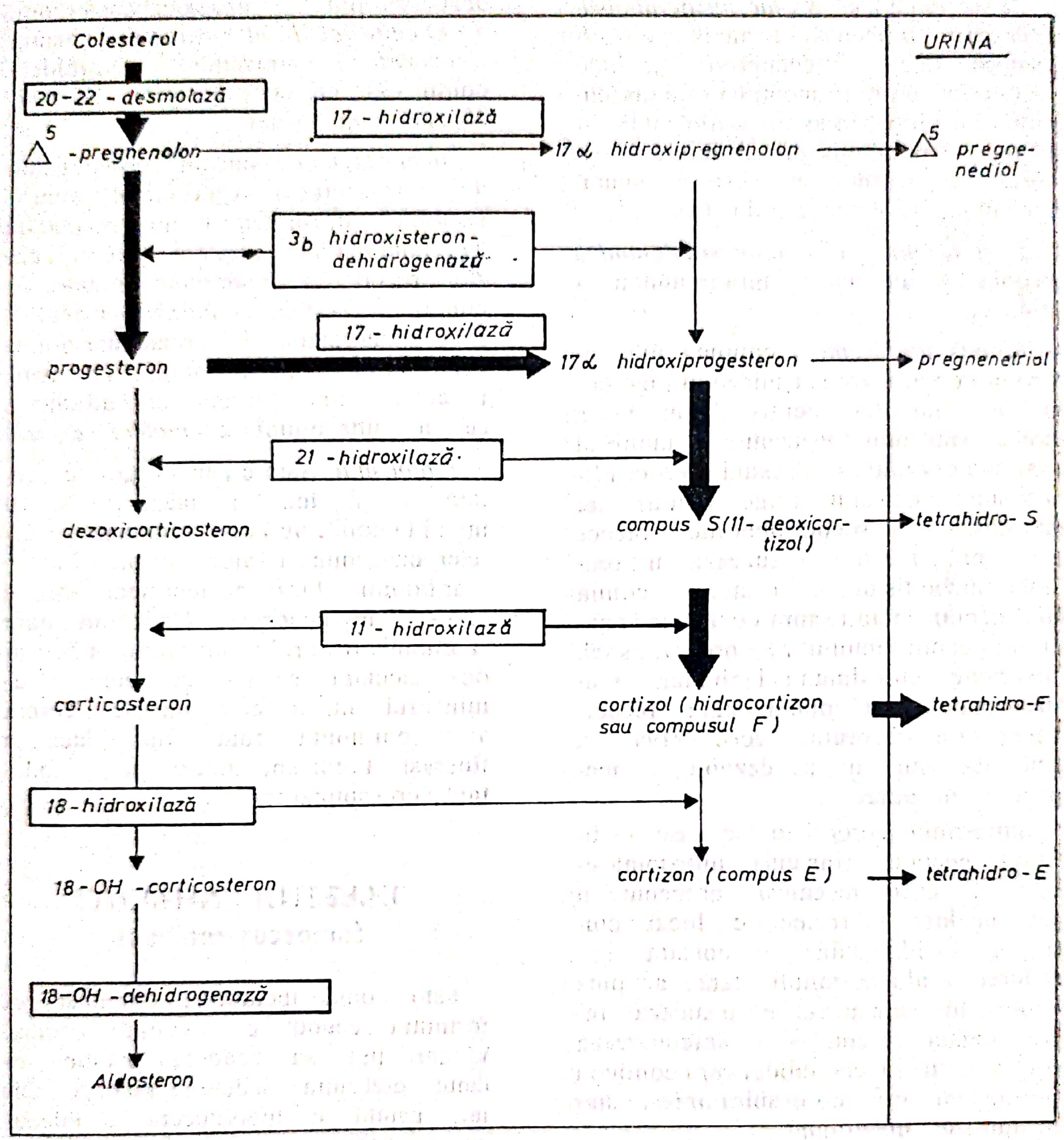
[2] 60 mg tiroidă desicată echivalează cu 0,1 mg levotiroxină.

[3] Tiroton. comprimate de 20 µg; 1/2—3 comprimate/zi.

[4] Forma congenitală a sindromului adrenogenital.

TABELUL 114

Sinteza hidrocortizonului din precursori
(după A.M. diGeorge)


Colesterol
20-22 - desmolază
Δ^5 -pregnenolon
17 - hidroxilază
17α hidroxipregnenolon
URINA
Δ^5 pregnenediol
3_b hidroxisteron-dehidrogenază
17 - hidroxilază
progesteron
17α hidroxiprogesteron
pregnenetriol
21 - hidroxilază
dezoxicorticosteron
compus S (11- deoxicortizol)
tetrahidro- S
11 - hidroxilază
corticosteron
cortizol (hidrocortizon sau compusul F)
tetrahidro-F
18-hidroxilază
cortizon (compus E)
tetrahidro - E
18 - OH - corticosteron
18-OH - dehidrogenază
Aldosteron

normal în urină, sau eliminați în exces, în funcție de enzima deficitară. În funcție de deficiența enzimatică, există mai multe tipuri ale sindromului adrenogenital.

1. *Deficiența de 21-hidroxilază* (cea mai frecventă) conduce la inabilitatea convertirii 17 -α-hidroxiprogesteronei în compusul S. Ca urmare, apar modificări clinice androgene (virilizante) care în formele grave se pot asocia cu un sindrom de pierdere de sare (probabil prin hipoaldosteronism).

2. *Deficiența de 11-β-hidroxilază* împiedică transformarea compusului S în compusul F (cortizol). Tabloul clinic se caracterizează prin modificări virilizante, asociate cu hipertensiune.

3. *Un deficit în 17-hidroxilază* se caracterizează clinic prin hipertensiune, modificări virilizante, eunucoidism.

4. *Un deficit de 3β hidroxisteroid-dehidrogenază* împiedică formarea de progesteron din Δ^5 Pregnenolon. La băieţi se notează un grad incomplet de masculinizare, cu hipospadias şi criptorhidie, iar la fete, o masculinizare variabilă. Se însoţeşte de pierdere de sare; în general mortalitatea este foarte ridicată.

5. *Deficienţa în colesterol-desmolază* produce o hiperplazie suprarenaliană lipoidică.

Manifestările clinice comune sînt: sindromul de virilizare şi sindromul pierderii de sare (mai ales pentru forma 1). La băieţi, sindromul virilizant se manifestă printr-o dezvoltare izosexuală precoce (dimensiunea penisului atrage atenţia) care antrenează o pseudopubertate precoce (2—5 ani). La fete se realizează un pseudohermafroditism, ca urmare a acţiunii androgenilor fetali asupra dezvoltării aparatului genital feminin. Se observă, astfel, hipertrofie clitoridiană şi labii mari pseudoscrotale; părul pubian apare precoce, acneea este frecventă, vocea gravă. La pubertate sînii nu se dezvoltă şi menstruaţia nu apare.

Sindromul pierderii de sare este o tulburare genetică, transmisă autosomal-recesiv, al cărui mecanism patogenic nu este elucidat. În formele cu blocaj complet al 21-hidroxilării se constată şi o scădere a aldosteronului (care ar putea explica hipernatriuria). Se instalează precoce (sugar) şi acut, şi se caracterizează prin vărsături incoercibile, care conduc la un sindrom grav de deshidratare şi stare de marasm nutriţional.

Examene de laborator. În urină, creşterea metaboliţilor intermediari este în funcţie de nivelul la care s-a instalat deficienţa enzimatică. Astfel, în *deficitul de 21-hidroxilază* se va constata o creştere a pregnanetriolului. Androgenii suprarenali vor fi secretaţi în exces (induc virilizarea precoce) şi eliminaţi ca 17—cetosteroizi. În formele cu sindrom de pierdere de sare se mai notează hipoaldosteronism şi hipernatriurie. În *deficienţa de 17-hidroxilază* 17-cetosteroizii şi aldosteronul au valori normale; apar crescute corticosteronul şi dezoxicorticosteronul. În *deficitul de 11-hidroxilază* se constată o creştere a compusului S, tetrahidrocompus,-S, dezoxicorticosteron şi a 17-cetosteroizilor urinari.

Diagnosticul de sindrom adrenogenital va fi suspectat în următoarele situaţii: pseudohermafroditism la fete, precocitate izosexuală la băieţi, creştere excesivă, apariţia precoce a caracterelor sexuale secundare. Creşterea eliminării urinare a 17—cetosteroizilor şi a pregnanetriolului urinar. În perioada neonatală şi de sugar, la aceste semne se mai pot adăuga şi cele ale sindromului de *pierdere de sare.*

Tratamentul este de substituţie, cu cortizon 10—25 mg/zi la sugar şi 25—100 mg/zi la copil. Sub acest tratament 17-cetosteroizii ajung la valori normale în 2—4 săptămîni. Doza de menţinere este de 1,2—1,7 mg/kgcorp/zi. Cortizonul poate fi administrat oral în mai multe prize sau doza calculată pe 3—4 zile poate fi administrată i.m. la acest interval. Terapia va fi continuată toată viaţa (dacă se foloseşte Prednison, dozele vor fi „ajustate" corespunzător).

DIABETUL ZAHARAT
(diabetus mellitus)

Este o boală metabolică complexă, determinată genetic, cu o evoluţie cronică, în care lipsa sau scăderea insulinei eficiente determină scăderea glucozei celulare, urmată de hiperglicemie şi glicozurie. La copilul netratat se instalează progresiv: cetonemia, cetonuria, o stare de nutriţie deficitară, frecvent adăugîndu-se acidoză şi comă. Hiperglicemia antrenează perturbări importante în metabolismul lipidic, protidic, al hidrocarbonatelor şi hidroelectrolitic. Este o boală cu incidenţă mare în copilărie (0,4%). În marea majoritate a cazurilor de diabet juvenil diagnosticate precoce se constată că există insulină circulantă, iar prin unele investigaţii s-a putut pune în evidenţă o hipertrofie a insulelor Langerhans. Această fază hipertrofică este însă de scurtă durată, întrucît la doi ani după debutul bolii celulele beta suferă un proces progresiv de degenerare cu dispariţia completă a insulinei din pancreas. Din această cauză diabetul juvenil este, cu rare excepţii, insulino-dependent (insulina endogenă este insuficientă şi dispare rapid), spre deosebire de formele de diabet care debutează tardiv.

Etiologie. Incidenţa crescută a bolii la gemenii monozigoţi pune în discuţie existenţa unui factor ereditar, care se transmite recesiv. S-a constatat că implicaţiile genetice sînt cu atît mai importante cu cît debutul manifestărilor este mai precoce, deci diabetul juvenil este cel mai mult influenţat genetic, în timp ce la adult rolul factorilor de mediu este mai important. Pînă în prezent nu s-a definit clar în ce constă defectul genetic; se pare că în diabet există o insulină anormală. Studii experimentale au arătat că ritmul distrugerii insulinei serice a bolnavului cu diabet de către o insulinază preparată de la şobolan, se face mult mai încet ca la individul sănătos. De asemenea, după injectarea intraperitoneală (la şobolan) de glucoză radioactivă nu se constată o creştere a concentraţiei acesteia sub formă de glicogen în diafragmul şobolanului, dacă se foloseşte insulină „de tip diabetic“. Factorii de *stress* (infecţiile, în special) au rol decisiv în transformarea unui diabet latent în boală diabetică. Obezitatea este un factor important mai ales la adult, dar la copil nu există o corelaţie evidentă între obezitate şi debutul diabetului. Unele boli endocrine se pot însoţi ocazional de hiperglicemie (acromegalie, sindrom Cushing, hipertiroidism şi feocromocitrom).

Patogenie. În diabetul zaharat-boală se produc următoarele modificări: blocarea transportului glucozei din spaţiul extracelular în interiorul celulei, cu micşorarea consecutivă a folosirii glucozei în ţesuturi şi acumulare extracelulară (hiperglicemie); reducerea proceselor de fosforilare a glucozei intracelulare, intensificarea activităţii glucozo-6-fosfatazei (enzimă care eliberează glucoza din glucozo-6-fosfat) din ţesutul hepatic şi renal cu apariţia hiperglucozemiei. În acelaşi timp activitatea crescută a glucozo-6-fosfatazei creşte pragul de eliminare renală a glucozei producînd glicozurie. Ca o consecinţă a utilizării insuficiente a glucozei în metabolismul celular sînt mobilizate şi oxidate excesiv lipidele şi proteinele. Utilizarea periferică a acizilor graşi şi aminoacizilor este incompletă (vor fi convertiţi, în ficat, în corpi cetonici). Se instalează cetonemia (acumularea în sînge de acid betahidroxibutiric, acetil-acetic şi acetonă). Cetonemia este urmată de cetonurie. La început cetonemia nu modifică echilibrul acido-bazic, dar acumularea excesivă a corpilor cetonici (diabet necontrolat) conduce la acidoză metabolică la care concură, aşa cum se observă din figura explicativă, şi alţi factori. Prin eliminarea unei mari cantităţi de substanţe dizolvate (glucoză, corpi cetonici şi substanţe azotate) se pierde o mare cantitate de apă pe cale renală (poliurie) şi pulmonară (polipnee), cu producerea deshidratării secundare. Această eliminare exagerată de apă poate fi compensată prin polidipsie.

Coma diabetică este expresia clinică a acidocetozei grave, a hipoxiei cerebrale şi a dezechilibrului hidromineral sever.

În rezumat, un diabet necontrolat se manifestă prin: hiperglicemie, glicozurie, pierdere masivă de apă şi electroliţi, acidoză metabolică, produsă prin acumulare de corpi cetonici şi pierderi de baze fixe, glicogenoliză hepatică şi musculară.

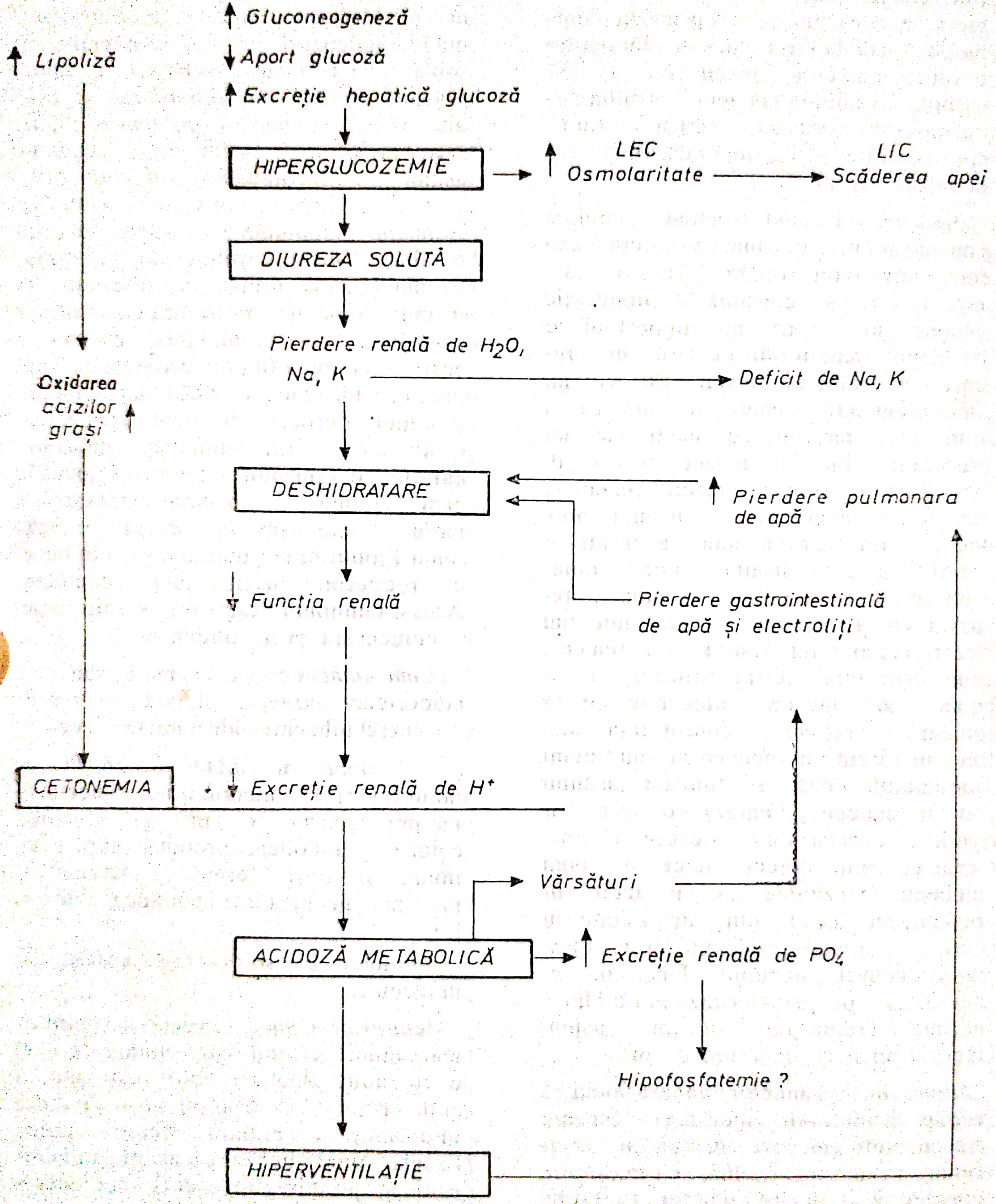
În tabelul 115 sînt descrise mecanismele patogenice.

Manifestări clinice. În general, simptoamele clinice la copil sînt similare cu cele de la adult. Debutul bolii este însă, la copil, brusc şi se însoţeşte de o pierdere importantă în greutate (relativ rapidă; la sugar poate îmbrăca aspectul unui sindrom de deshidratare acută) spre deosebire de frecvenţa obezităţii la adult. Copilul prezintă aproape constant polidipsie, sete şi poliurie. Acest din urmă simp-

TABELUL 115

Mecanismele patogenice în diabet

(după R. Kaye)


↑ Lipoliză
↑ Gluconeogeneză
↓ Aport glucoză
↑ Excreție hepatică glucoză
HIPERGLUCOZEMIE
↑ LEC Osmolaritate
LIC Scăderea apei
DIUREZA SOLUTĂ
Pierdere renală de H_2O, Na, K
Deficit de Na, K
Oxidarea acizilor grași ↑
DESHIDRATARE
↑ Pierdere pulmonara de apă
Pierdere gastrointestinală de apă și electroliți
↓ Funcția renală
CETONEMIA
↓ Excreție renală de H^+
Vărsături
ACIDOZĂ METABOLICĂ
↑ Excreție renală de PO_4
Hipofosfatemie ?
HIPERVENTILAȚIE

LEC = lichid extracelular
LIC = lichid intracelular

tom va fi bănuit și atunci cînd copilul are enurezis. În formele netratate se mai menționează: uscăciunea tegumentelor și mucoaselor, prurit și hipertricoză. Ca rezultat al tulburărilor metabolice importante (comă și acidoză diabetică, exacerbate mai ales de o infecție acută) copilul prezintă: stare de obnubilare, uscăciunea pielii, buze roșii carminate, respirație cu miros de acetonă, hiperpnee, grețuri, vărsături, dureri abdominale. În stările comatoase respirația devine amplă (respirație de tip Kussmaul), ochii înfundați în orbite, abdomenul rigid, pulsul rapid, tensiunea arterială prăbușită. La sugar boala debutează cel mai precoce după 1—2 luni de viață. Debutul este brutal, fiind exacerbat de o infecție. Caracterul intens dispneizant (comă acidotică) poate sugera diagnosticul de pneumopatie acută. Polidipsia se manifestă la sugari printr-o stare de agitație continuă.

Forme clinice. Diabetul sever debutează cu comă. În anamneză se notează pierdere în greutate, poliurie, polidipsie, dureri abdominale. *Formele obișnuite de diabet* pot fi detectate accidental, înainte de apariția simptoamelor, printr-un examen de urină de rutină. Alteori se observă o pierdere moderată în greutate, enurezis, sau se poate instala de la început tabloul complet. *Prediabetul* reprezintă un răspuns anormal la testul încărcării cu glucoză, în absența semnelor clinice de diabet (răspuns insulinic întîrziat la încărcarea cu glucoză). În această situație există discuții în ceea ce privește oportunitatea instituirii tratamentului (unii autori nu-l recomandă). *Pseudodiabetul* este o stare diabetică tranzitorie care poate apărea la nou-născut sau, ocazional, la copilul infectat.

Examene de laborator. Glicozuria evidențiată prin teste *screening* sau cantitativ, atinge valori mari (30—80 g‰). *Hiperglicemia* (peste 120 mg%, recoltată „à jeune") este un indiciu serios de diabet. *Testul de toleranță la glucoză* (fig. 141), deși un test „tradițional" de confirmare a diabetului, nu este necesar totdeauna la copil. Se administrează glucoză oral,

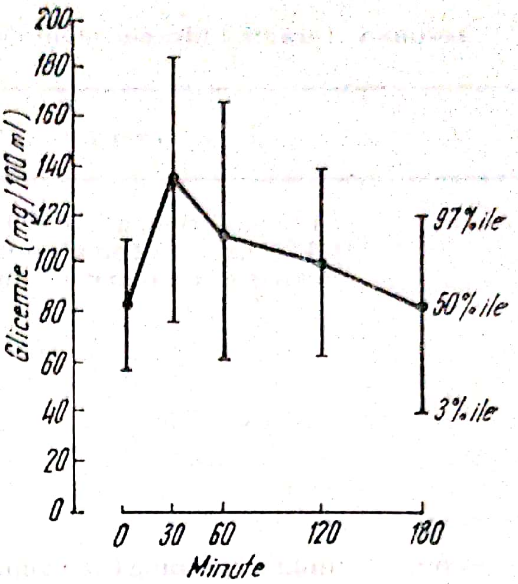


Fig. 141. Teste de toleranță la glucoză.

70 g/m^2 suprafață corporală, după care se recoltează probe de sînge la 30, 60, 90 și 120 minute. Un nivel al glicemiei de peste 120 mg% după 2 ore este un semn de diabet. *Insulina serică* poate fi normală sau moderat crescută în fazele imediate ale debutului diabetului juvenil, după care scade. Un răspuns insulinic întîrziat poate fi evidențiat în prediabet.

Diagnostic. Bolnavii suspectați de diabet pot fi încadrați în 3 grupe: 1) cei cu istoric sugestiv de boală; 2) cei care prezintă glicozurie tranzitorie sau persistentă; 3) cei cu manifestări clinice de diabet comun, asociate cu acidoză și comă.

În toate aceste categorii diagnosticul se pune în funcție de rezultatul examenelor de laborator. Glicozuria în prezența hiperglicemiei permite practic stabilirea diagnosticului de diabet zaharat. Un număr mic de cazuri pot fi surprinse într-o etapă de normoglicemie (în această situație se va efectua proba hiperglicemiei provocate prin administrare de glucoză „à jeune"; se constată că glicemia atinge 2 g‰ și nu revine la normal după 1 1/2 oră).

Diagnostic diferențial. Glicozuria și hiperglicemia cu cetoză se întîlnesc foarte rar în alte boli. Ocazional, în tumorile hipofizare, cu sindrom Cushing sau acro-

TABELUL 11

Insulina şi terapia hidroelectrolitică în acidoza diabetică (după Donough O'Brien)

	Doza de insulină	Acidoza moderată	Acidoza gravă
0—4 ore	Insulină cristalină: 0,75 u/kg., i.v. şi 0,75 u/kg. i.m.; dozele următoare sînt în funcţie de glicemie şi cetonurie	$HCO_3^- < 10$ mEq /l; se administrează $NaHCO_3$ 149 mEq /l sau lactat de Na 1/6 M în doză = (25— HCO_3^- în mEq/l) × 2 = ml/kg. corp	— soluţie lactat (Ringer) 20 ml/kg. corp / oră; — $NaHCO_3^-$ 149 mEq/l; — continuarea administrării de lactat-Ringer, pînă la doza totală de 50 ml/kg. corp
4—24 ore	Insulină cristalină (s.c.) după formula: $1{,}5\ \text{u/kg} \times \dfrac{\text{glicemia la 4 ore în mg\%} - 200}{\text{glicemia iniţială} - \text{glicemia la 4 ore}}$ Apoi, la 8 şi la 16 ore se va administra s.c. o cantitate de 0,3 u/kg pentru fiecare gram % de glucoză în urină	— Continuarea tratamentului acidozei (cu bicarbonat sau lactat), fără a depăşi 12 mEq/kg/24 ore, din cauza riscului acidozei intracelulare; — 100 ml/kg corp (în formele medii) şi 120 mEq/kg (în cazurile severe) soluţie hidroelectrolitică: Na = 40 mEq/l; K = 30 mEq/l; Cl = 50 mEq/l; bicarbonat de sodiu = 10 mEq/l şi fosfat = 10 mEq/l	
După 24 ore	Cantităţi egale de insulină ultralentă şi semilentă în doză de 25% din doza totală din prima zi. Apoi insulina va fi administrată în funcţie de glicozurie şi glicemie.	Dietă normală; nu mai este necesară terapia i.v.	

glicozurie, dar asocierea semnelor fizice particulare ale bolii primare elucidează diagnosticul. Glicozuria renală nu se asociază cu hiperglicemie.

Complicaţiile sînt rare dacă diabetul este tratat corect şi la timp. Gangrena este o complicaţie rară (a fost observată totuşi şi la nou-născut); se mai poate nota insuficienţa dezvoltării caracterelor sexuale secundare şi amenoreea; de asemenea, cataractă sau arterioscleroză cu leziuni renale (atunci cînd boala are o evoluţie lungă, de 10—15 ani). Complicaţiile consecutive injectării zilnice a insulinei sînt: lipodistrofiile, lipomatoza, uneori alergie la insulină.

Tratament 1. *Tratamentul comei acidocetozice* are următoarele obiective:

— administrarea de insulină pentru restabilirea metabolismului hidrocarbonatelor;

— corectarea *p*H-ului sanguin pentru restabilirea homeostaziei acido-bazice, asigurînd, în plus, şi condiţii de acţiune eficace pentru insulină;

— refacerea volumului extracelular, cu combaterea hiperosmolarităţii;

— deşi mai puţin urgentă, este de asemenea importantă refacerea depozitelor intracelulare de glicogen, grăsimi şi proteine;

— tratament energic cu antibiotice, în cazul infecţiilor.

a) *Insulina.* Doza de rutină este de 1,5 u./kg. corp (1/2, i.v. şi 1/2, i.m.).

b) Restabilirea *volumului plasmatic* şi *extracelular* şi corectarea *acidozei* în primele 4 ore (vezi tabelul 116) se face cu glucoză 5%, potasiu şi soluţie alcalină.

În următoarele 20 de ore se vor înlocui pierderile extracelulare de apă (inclusiv apa pierdută prin perspiraţie insensibilă) şi pierderile de potasiu (dacă fosforul este scăzut se poate administra i.v. şi fosfat).

c) *Cetoza* serică şi urinară este un ghid important în tratamentul comei.

d) *Continuarea tratamentului după ieşirea din comă.* Se recomandă administrarea de insulină o singură dată pe zi (un amestec în părţi egale de insulină ultralentă cu semilentă). În zilele următoare se va relua dieta normală, iar doza de insulină va fi ajustată în funcţie de nivelul glicemiei, glicozuriei şi al cetonuriei.

2. *Tratamentul formelor fără acidoză.* Insulina, în doză de 0,5 u/kg. corp, 1/2 sub formă semilentă şi 1/2 sub formă ultralentă se va administra o singură dată pe zi, cu 30 minute înaintea micului dejun.

3. *Tratamentul de lungă durată.* Se vor face repetate determinări ale glicozuriei şi cetonuriei pentru a anticipa unele posibile fluctuaţii în nevoile insulinice, caracteristice primilor ani de la debutul diabetului juvenil.

a) *Dieta.* Nu este necesar un regim dietetic anumit. În majoritatea cazurilor este suficient să se stabilească raţia calorică (100 calorii × vîrsta în ani + 1 000); 15—20% din raţie va fi reprezentată de proteine, 35—40% de grăsimi şi 45—55% de hidrocarbonate.

b) *Insulina.* Se poate folosi un amestec în părţi egale de insulină semilentă cu ultralentă, în doză de 1 u/kg. corp, administrate o singură dată. Această doză va fi reajustată în funcţie de glicozurie.

TETANIA

Tetania este expresia clinică a hiperexcitabilităţii neuromusculare. Această hiperexcitabilitate neuromusculară poate fi întreţinută de următoarele dereglări electrolitice: creşterea concentraţiei de sodiu şi potasiu sau scăderea concentraţiei de calciu, magneziu şi a ionilor de hidrogen. O formă particulară de tetanie (normocalcemică) poate apărea şi în unele alcaloze.

A. **Tetania hipocalcemică** (concentraţia serică a calciului este sub 7—7,5 mg%).

1. **Tetania neonatală :** se produce printr-un hipoparatiroidism fiziologic tranzitoriu la care se poate asocia inabilitatea renală (tranzitorie) de a excreta fosfatul. Se mai notează la nou-născuţii din mame diabetice sau mame cu hiperparatiroidism.

Semnele *clinice* sînt: iritabilitatea, tremurăturile, fasciculaţiile musculare şi convulsiile. Semnul Chvostek, frecvent observat în mod normal la nou-născuţi, nu poate fi interpretat ca un semn de tetanie neonatală. Calcemia este constant sub 7—8 mg% iar fosforul seric este crescut.

Răspunsul la *terapia* calcică este spectacular; convulsiile cedează după administrarea i.v. foarte lentă a 5—10 ml. soluţie de calciu gluconic 10%. Tratamentul va fi continuat cu calciu administrat oral, timp de încă o săptămînă, în doze de 1 g/zi clorură de calciu, sau 2—3 g/zi lactat de calciu. Folosirea extractelor paratiroidiene sau a vitaminei D este ineficace.

2. **Tetania hipocalcemică rahitică a sugarului** apare cel mai frecvent între 4 luni şi 3 ani, rareori fiind observată sub vîrsta de 3 luni. Este o formă de manifestare a deficienţei grave de vitamina D, dar mai poate apărea şi în alte entităţi clinice; ocazional, poate fi observată în unele forme de rahitism vitaminorezistent sau în boala celiacă (prin malabsorbţia intestinală a vitaminei D şi a calciului). Scăderea calciului sub 7—7,5 mg% (în special a fracţiunii ionizate) conduce la instalarea hiperexcitabilităţii neuromusculare care poate fi latentă sau manifestă.

Hipocalcemia din formele grave de rahitism carenţial se explică prin aportul şi absorbţia intestinală de calciu, scăzute, coroborate cu absenţa vitaminei D, care în forma ei activată (25—hidroxicolecalciferol) are rol esenţial în fiziologia osoasă normală şi în menţinerea unor concentraţii adecvate de Ca şi P.

Tetania mai poate apărea şi la scurt timp după administrarea vitaminei D şi se datorează unei hipocalcemii secundare depunerii de calciu în os.

Tetania latentă. Creşterea excitabilităţii neuromusculare este evidenţiată prin mijloace mecanice sau electrice. Semne mecanice: *semnul Chvostek*, constă din percuţia facialului la jumătatea distanţei dintre tragus şi comisura bucală. Se produce contracţia orbicularului buzelor sau a hemifeţei respective. Este foarte sugestiv între 3 luni şi 3 ani; *semnul lui Weiss* constă din percuţia unghiului extern al ochiului, cu producerea contracţiei orbicularului pleoapelor; *semnul lui Lust* constă din percuţia capului proximal al peronierului cu producerea abducţiei şi flexiei piciorului; *semnul lui Trousseau:* prin comprimarea circulară a braţului se produce „mîna de mamoş".

Măsurarea intensităţii curentului galvanic, în muşchi, arată o coborîre a pragului de excitaţie *(semnul lui Erb*, rareori folosit ca test de diagnostic la bolnavii cu tetanie*)*.

Tetania manifestă. Spasmul carpopedal este o manifestare comună a tetaniei. Constă dintr-o contractură caracteristică a mîinilor şi picioarelor: policele în adducţie, palma scobită, celelalte degete uşor flectate (aspect de „mînă de mamoş"). Piciorul este contractat în flexie plantară.

Convulsiile nu diferă, ca formă de manifestare, de alte forme de convulsii, cu excepţia faptului că frecvent se asociază spasmul carpopedal.

Contracturile pot interesa diverse grupe musculare (contractura orbicularului buzelor, cu aspect de „bot de peşte" de exemplu).

Laringospasmul este relativ frecvent întîlnit în tetania rahitogenă şi se manifestă ca o criză paroxistică de dispnee de tip inspirator, cu sau fără fenomene de insuficienţă respiratorie.

Datele de laborator evidenţiază: hipocalcemie (7—8 mg%) cu scăderea importantă a fracţiunii ionizate a calciului, responsabilă de hiperexcitabilitatea neuromusculară, fosforemie scăzută moderat dacă tetania apare la debutul rahitismului, normală sau crescută dacă survine în perioada de vindecare; raport fosfocalcic crescut (normal: 0,5; poate ajunge unitar sau supraunitar) calciurie foarte scăzută.

Semnele *electrocardiografice* ale hipocalcemiei sînt: alungirea intervalului Q—T, mărirea segmentului aR—aT, prezenţa undei T amplă, ascuţită şi simetrică.

Diagnosticul se bazează pe asocierea semnelor clinice de rahitism cu cele de tetanie, în prezenţa unei calcemii serice scăzute sub 7—7,5 mg/dl.

Tratament. În formele manifeste (cu convulsii şi contracturi) se va face tratamentul de urgenţă cu fenobarbital 10 mg/kg corp, i.m. sau diazepam 0,2—0,3 mg/kg corp i.m. (nu concomitent; izolat sau la distanţă de o primă administrare de fenobarbital), urmate de administrarea intravenoasă, foarte lentă (cu monitorizare cardiacă) a 5—10 ml calciu gluconic soluţie 10%. După suprimarea convulsiilor, terapia calcică se poate continua oral, timp de 1—2 săptămîni cu 4—6 g clorură de calciu/zi sau gluconat de calciu soluţie 10%, 2—3 g/zi. Foarte importantă este administrarea imediată a 200 000—400 000 u. vit. D_3 (se va repeta după aproximativ 10 zile).

Dieta va consta în înlocuirea pentru 24—48 de ore a laptelui din alimentaţie cu decocuri făinoase, supă de morcov etc.

3. **Tetania hipoparatiroidiană.** Hipoparatiroidismul poate fi *idiopatic* (posibil, ca rezultat al unui fenomen autoimun) sau survine în urma paratiroidectomiei, sau după un tratament cu raze X (pentru un carcinom de tiroidă); există o formă *tranzitorie* la nou-născut.

Hipoparatiroidismul idiopatic autoimun este frecvent asociat cu infecţii cu Candida, cu boală Addison, anemie pernicioasă sau tiroidită acută. Absenţa congenitală a paratiroidelor se asociază, de regulă, cu aplazia timică (sindromul DiGeorge).

Simptoame şi semne clinice: hipocalcemie cronică cu tetanie, fotofobie, blefarospasm, diaree, conjunctivită cronică, cataractă, parestezii, alterări dentare (erupţie întîrziată şi modificări ale smalţului), alopecie, displazii ectodermale, infecţii candidiazice.

În formele manifeste boala nu se deosebeşte de celelalte forme de tetanie.

Datele de laborator. Calciul este scăzut, fosforul crescut, fosfataza alcalină normală. Excreţia urinară a Ca şi P este scăzută. Testul Ellsworth-Howard este pozitiv: se constată după administrare de hormon paratiroidian (200—500 u. i.v.) o creştere marcată a fosforului urinar. *Radiografia* oaselor evidenţiază o densificare generalizată dar inconstantă a metafizelor şi hiperostoză.

Diagnosticul diferenţial include pseudohipoparatiroidismul şi celelalte forme de hipocalcemie.

Tratamentul. Obiectivul principal constă în creşterea şi menţinerea calciului seric la un nivel aproximativ normal (o metodă de conducere a terapiei este testarea urinară a calciului seric prin testul Sulkowitch deşi acest test nu reflectă totdeauna fidel hipercalciuria). Tratamentul include administrarea de calciu, i.v. sau oral (în funcţie de severitatea tetaniei), calciferol, vitamină D şi dietă cu un conţinut bogat în calciu. Hormonul paratiroidian este rareori recomandat în tratamentul hipoparatiroidismului întrucît are o acţiune, de multe ori, necontrolabilă şi periculoasă.

TABELUL 117

Particularităţile unor forme de tetanie

	Ser			Urină		Modificări osoase
	Ca^{++}	P	P-ază	Ca^{++}	P	
Tetanie neonatală	Scăzut	Normal sau crescut	Normal	Normal sau scăzut	Normal sau scăzut	—
Tetanie rahitică	Scăzut	Crescut	Crescut	Scăzut	Scăzut	Rahitism
Hipomagneziemie	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	—
Tetanie postacidotică	Scăzut	Scăzut	Normal	Scăzut(?)	Scăzut(?)	—
Hipoproteinemie	Crescut (total); Scăzut (ionizat)	Normal	Normal	Normal	Normal	—
Steatoree	Scăzut	Normal sau scăzut	Crescut	Scăzut	Scăzutt	Rahitism. osteomalacie
Alcaloză	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	—
Hipoparatiroidism	Scăzut	Crescut	Normal	Normal sau scăzut	Scăzut	—
Pseudohipoparatiroidism	Normal	Normal	Normal sau crescut	Normal	Normal sau scăzut	Malformaţii
Pseudopseudohipoparatiroidism	Normal	Normal	Normal sau crescut	Normal	Normal sau scăzut	—
Insuficienţă renală glomerulară	Normal sau scăzut	Crescut	Normal sau crescut	Scăzut	Scăzut	Osteită fibroasă
Insuficienţă renală tubulară	Scăzut	Scăzut	Crescut	Crescut	Crescut	Rahitism. osteomalacie

B. Tetania hipomagnezemică (magneziu seric sub 1,8 mEq/l) poate fi produsă prin exsanguinotransfuzie cu sînge citratat sau la nou-născut din mame diabetice. Cu sau fără tetanie, hipomagneziemia a fost descrisă în unele sindroame de malabsorbție și în hiperaldosteronism. Simptomatologia este identică cu aceea din tetania hipocalcemică, dar terapia calcică este ineficace, convulsiile cedînd după administrarea de sulfat de magneziu 20%, 0,5—1 ml.

C. Tetania din alcaloză apare în caz de hiperventilație (cu alcaloză respiratorie) sau ca tetanie gastrică (consecință a pierderii de clor prin vărsături incoercibile sau spălături gastrice repetate, stenoză hipertrofică de pilor).

Hipoparatiroidismul
(tetania hipocalcemică cronică)

Poate fi idiopatic (aparent autoimun, X-lincat sau autozomal-recesiv) sau realizează așa-numite stări de pseudohipoparatiroidism (tabelul 118).

Tratamentul vizează sistarea convulsiilor (în criză) și corectarea și menținerea nivelului calciului seric. În faza acută: gluconat de calciu i.v. 0,1—0,2 g/kg. corp [1], apoi un preparat de calciu pe cale orală; dihidrotahisterol. Dietă bogată în calciu (cu adaos medicamentos) și săracă în fosfor (se omit laptele, brînza și gălbenușul de ou).

TABELUL 118

	Transmitere	Manifestare	Ser			Urină	
			Ca	P	Fosfataze alcaline	Ca	P
Hipoparatiroidism idiopatic (PTH seric scăzut)	X-lincată sau autozomal-recesivă	Tetanie cronică. Convulsii. Fotofobie. Diaree. Chwostek și Trousseau pozitive.	↓	↑	↓	↓	↓
Pseudohipoparatiroidism Albright (PTH seric crescut)	X-lincat dominantă	Nanism, retard mintal, calcificări ectopice; semne de hipoparatiroidism.	↓	↑	↓, ↑ sau N	↓	↓

Hipercalcemia idiopatică

Hipercalcemia idiopatică este o afecțiune sistemică (generalizată) determinată multifactorial. Rolul factorului exogen este jucat de vitamina D administrată în exces. Factorul ereditar (endogen) constă într-o sensibilitate crescută la vitamina D sau o anomalie de catabolizare (de degradare sau de inactivare).

Excesul de vitamina D antrenează absorbția intestinală masivă a calciului care conduce la hipercalcemie. Hipercalcemia are tendința la autolimitare (de protecție), astfel că excesul de calciu este depus în organe specializate (oase) și eratic (vase de sînge, renal), sau este eliminat în cantități mari pe cale renală (hipercalciurie). Depunerea calciului la nivelul rinichiului conduce în timp la dezvoltarea insuficienței renale cronice, răspunzătoare de unele din semnele bolii. S-a descris și o displazie arterială (asemănătoare fenomenului de îmbătrînire a țesutului elastic), caracter tributar probabil tot factorului ereditar. Leziunile vasculare sînt evolutive.

Histopatologic (fig. 142, 143, 144) colorații speciale (Kossa) evidențiază depunerea anormală a calciului la nivelul limitantei elastice interne a arteriolelor, în timp ce țesutul elastic al vaselor mari prezintă alterări asemănătoare procesului de îmbătrînire. Depunerea de calciu se soldează cu tulburarea circulației arteriolare, deoarece rezultă o strîmtorare a lume-

---

[1] Corespunde unei doze de 1—2 ml/kg. corp din soluție 10%

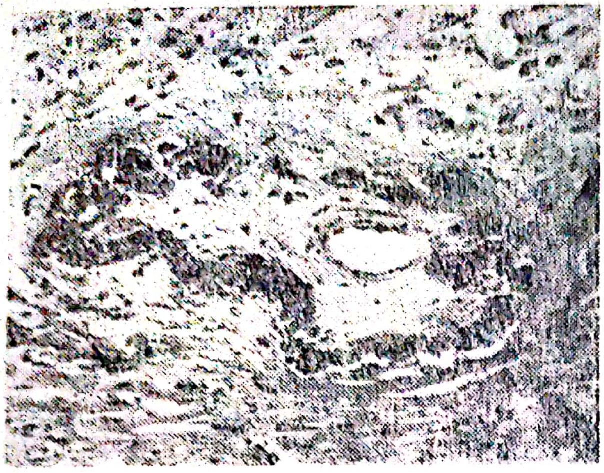


Fig. 142. Hipercalcemie idiopatică; arteriolă cu calcificarea limitantei elastice interne; îngroşarea accentuată a intimei; îngustarea lumenului.

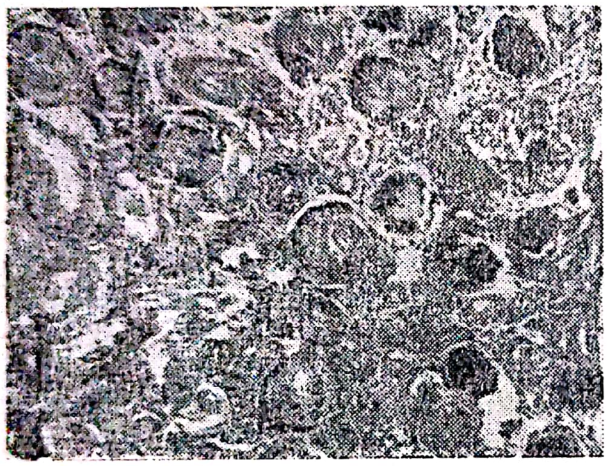
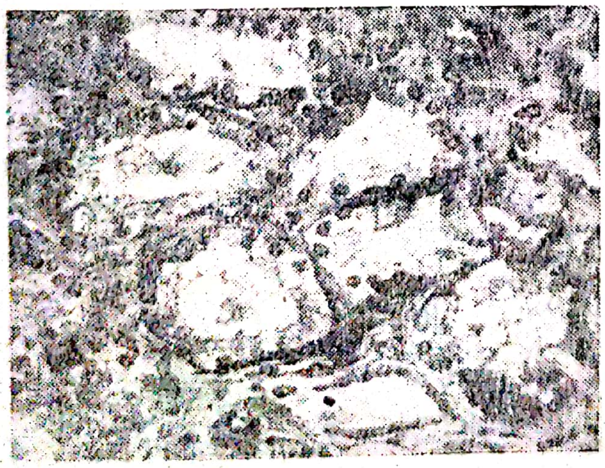


Fig. 143. Hipercalcemia idiopatică. Corticala renală: calcificări în membrana bazală a glomerulilor.

Fig. 144. Hipercalcemia idiopatică: calcificări ale membranei bazale a tubilor renali în medulara renală.



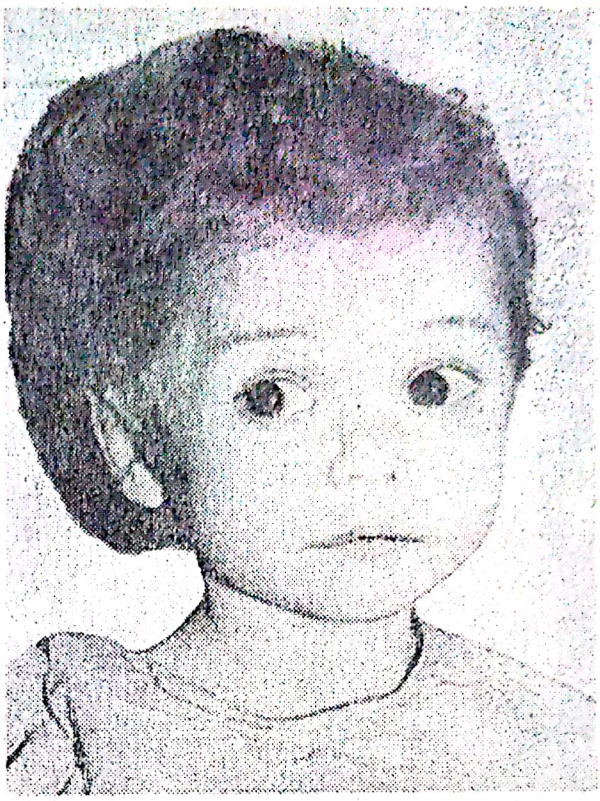


Fig. 145. Hipercalcemia idiopatică. Aspectul particular al faciesului: bose frontale proeminente, hipertelorism, epicantus, fante palpebrale lărgite şi rotunjite, ochi globuloşi, rădăcina nasului aplatizată; obraji voluminoşi.

nului prin hipertrofia intimei. Depuneri de calciu se constată şi la nivelul membranei bazale a alveolelor pulmonare, a glomerulilor şi tubilor renali. Aspectul renal este descris sub numele de nefrocalcinoză.

Clinic (fig. 145) bolnavul prezintă întîrziere staturo-ponderală şi retard mintal marcat; are un facies particular (un veritabil „portret robot") descris sub numele de „facies elfin" (frunte înaltă şi bombată, ochi globuloşi, „în bilă de loto", epicantus, hipertelorism, inel alb pericorneean [1], nas scurt, obraji voluminoşi, buze groase şi răsfrînte, urechi mari şi ascuţite. Semnele cardio-vasculare sînt obligatorii şi constau din suflu sistolic (întîlnit la 90% din bolnavi; expresia unei stenoze aortice supravalvulare), hipertensiune arterială şi modificări ECG.

---

[1] Precipitarea calciului în mediul alcalin al secreţiei lacrimale.

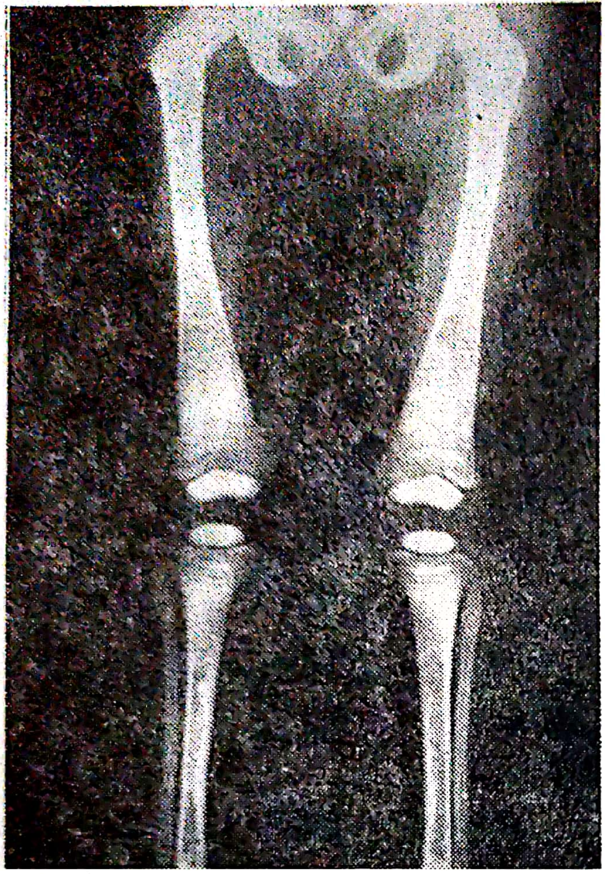


Fig. 146. Hipercalcemie idipatică; aspect radiografic: osteoscleroză.

Radiologic (fig. 146) se evidențiază osteoscleroză generalizată (pune probleme de diagnostic diferențial cu boala Albers-Schönberg) și adesea sînt vizibile radiologic și traectele arteriale impregnate calcar; uneori și umbrele renale. *Biochimic* se evidențiază hipercalcemie (cifre foarte variabile din cauza „autolimitării“) iar în momentul instalării insuficienței renale cronice cifre fals-normale sau chiar hipocalcemie. Fosforul are valori normale, fosfatazele alcaline sînt scăzute. În stadiile avansate bolnavii prezintă sindromul biochimic caracteristic insuficienței renale cronice (creșterea ureii, acidului uric, a creatininei, scăderea *clearance*-ului la creatinină). Anemia, frecvent întîlnită este tributară insuficienței renale și procesului de osteoscleroză. Hipercolesterolemia, constantă la acești bolnavi este considerată consecința tulburării metabolismului sterolilor.

Evoluția bolii poate fi autolimitată, cu vîrsta, dar retardul mintal și depunerea calciului în vase sînt procese ireversibile. Majoritatea bolnavilor sucombă cu fenomene de insuficiență renală cronică.

Tratamentul vizează întreruperea administrării medicamentoase de vitamina D, evitarea expunerii la soare (sursă endogenă!), reducerea incretei de calciu (alimentație controlată, bogată în fitați, preparate de lapte sărace în calciu de tip „Locasol“), scăderea absorbției intestinale a calciului prin prednison (formal contraindicat în momentul instalării insuficienței renale cronice), tratamentul anemiei.

Hipoglicemia

Glucoza este principala hexoză circulantă și, fiziologic, una dintre cele mai importante. Glicemia normală „à jeun“ este mai scăzută la sugar decît la copil. Hipoglicemia[1] — mai greu de precizat în cifre — reprezintă scăderea nivelului glucozei în sîngele total, pe nemîncate, sub 30 mg/dl la nou-născutul la termen și sub 20 mg/dl la nou-născutul prematur la naștere, sub 40 mg/dl după 72 de ore de la naștere și sub 50 mg/dl la sugar și copil. Este relativ frecventă la nou-născut (v. cap. III)[2].

În „contextul“ unui metabolism atît de complicat ca cel al glucozei, alterările ce duc la hipoglicemie pot surveni în numeroase „locuri“ (niveluri metabolice); *cauzele* sînt numeroase (tabelul 119 și 120) și esențial de stabilit pentru întreprinderea unui tratament rațional și stabilirea prognosticului.

Clinic, simptoamele hipoglicemiei sînt foarte variabile, în special în legătură cu vîrsta la care apar. Nou-născutul poate fi asimptomatic sau prezintă dificultăți

---

[1] Cu tablou clinic caracteristic.

[2] 2—3‰ la nou-născuții la termen și peste 40‰ la prematuri.

TABELUL 119

Clasificarea etiologică a cauzelor hipoglicemiei

1. *Hipoglicemie neonatală:* nou-născuţi din mame diabetice, eritroblastoză fetală, prematuritate, insuficienţă placentară, traumă cerebrală, septicemie, sindromul cardiomegalie cu hipoglicemie, *stress*-ul de frig, încetarea administrării de glucoză i.v.

2. *Hiperinsulinism:* adenom pancreatic (celule beta): hiperplazia celulelor beta; sensibilitate la leucină; hipopituitarism; nou-născuţi din mame diabetice; eritroblastoză fetală; sindrom Beckwith; leproşonism (sindrom Donohue); prediabet; hiperinsulinism funcţional etc.

3. *Deficienţe enzimatice hepatice:* glicogenoze (mai multe tipuri: v. tabelul); intoleranţă ereditară la fructoză; boala „urinilor cu miros de sirop de arţar"; sindrom Leigh (encefalomielopatia necrozantă subacută); galactozemie etc.

4. *Deficienţe endocrine:* pituitare; suprarenaliene (inclusiv hiperplazia adrenală congenitală); tiroidiene

5. *Hipoglicemia cetotică*

6. *Indusă de medicamente sau toxice* (alcool etilic, salicilaţi, propranolol etc.)

7. *Alte cauze:* malabsorbţie, malnutriţie (Kwashiorkor, dietă săracă în fenilalanină), leucemie sindrom Reye, glicozurie renală, tulburări neurologice primare etc.

TABELUL 120

Stări de hipoglicemie

Cauze şi tipuri	Diagnostic
I. Perioada neonatală	
Nou-născuţi din mame diabetice, prematuritate, insuficienţă placentară, traumă obstetricală cerebrală, septicemie, eritroblastoză fetală, hipotermie, neadministrare de glucoză	Anamneză; determinarea glicemiei
II. Tulburări metabolice la sugar şi copil	
1. Tulburări ale glicolizei	
Boli de stocare a glicogenului	v. Boala Gierke
Deficienţă de glucagon	
Hipoglicemie cu cetoză, rezistentă la glucagon	Hipoglicemie cu cetonurie; greutate mică la naştere; răspuns la diazoxid
Hipopituitarism	Semne clinice şi date de laborator
Hipocorticism	
Boală hepatică primară	Răspuns slab la glucagon şi adrenalină
Malnutriţie	Glicemie rar sub 20 mg%; asociată cu hipotermie, comă şi infecţie
Catecol-insuficienţă	Defect de răspuns catecolaminic la hipoglicemie
2. Alte tulburări ale metabolismului hexozelor	
Galactozemie	v. Galactozemia
Intoleranţă la fructoză	Hipoglicemie după încărcarea cu fructoză; test pentru deficienţa specifică de aldolază

TABELUL 120 (continuare)

Cauze și tipuri	Diagnostic
Deficiență de fructozo-1, 6-difosfatază	Acidoză și hipoglicemie la post; glicerolul și fructoza provoacă hipoglicemie
Hipoglicemie indusă de lactoză	Răspuns hipoglicemic la lactoză
3. Tulburări de gluconeogeneză	
Hipoglicemie idiopatică spontană	Sensibilitate crescută la insulină
4. Hiperinsulinism	
Hiperplazia celulelor insulare	Test de toleranță la glucoză modificat
Adenom sau adenocarcinom pancreatic	Hiperinsulinemie neregulată după încărcarea cu glucoză; răspuns paradoxal la diazoxid; laparatomie
Sindrom Bechwith	Hipoglicemie, macroglosie, microcefalie, hepatomegalie, gigantism, omfalocel
Prediabet	Hipoglicemie întîrziată după testul oral de toleranță la glucoză; ulterior, intoleranță la glucoză
Sensibilitate la leucină	Testul de sensibilitate la leucină pozitiv
Boala "Maple syrup urine"	Miros tipic al urinii, semne neurologice, acidoză, cetoacidurie cu lanțuri ramificate
III. Alte tulburări	
Hipotiroidism	Examen clinic, glicemie
Tulburări neurologice primare	Examen clinic, glicemie
Sindrom Reye	Encefalopatie, hepatomegalie, acidoză
Diaree cronică	Infecții enterale (în special)
L-asparaginază	Tratament al leucemiei
Acidurie metil-malonică	Acidurie specifică
Intoxicații (salicilați, EDTA, medicamente, antidiabetice)	Anamneză, examene toxicologie, manifestări particulare
Deficiența de vitamina B_1	

în alimentație, apatie, hipotermie, paloare sau cianoză, țipăt slab. Mai tîrziu apar tremurături, mișcări rotatorii ale globilor oculari și/sau convulsii. Alteori convulsiile sînt precoce (hipoglicemia este cauză patentă de convulsii neontatale). Fontanela bombează, uneori; în cazurile severe poate exista cardiomegalie. La copii, se notează stări de slăbiciune cu tendință la lipotimie, cefalee, transpirații și senzație de foame. Copiii sînt palizi și se plîng de dureri musculare. Există parestezii, iritabilitate, somnolență și, ca manifestare neurologică majoră, convulsii. Cu excepția cazurilor în care implicarea neurologică este majoră, amendarea manifestărilor clinice prin normalizarea nivelului glicemiei este rapidă.

Examene paraclinice. Nivelul glucozei serice este examenul inițial; despre interpretarea rezultatelor am vorbit. Celelalte teste de explorare a metabolismului hidrocarbonatelor sînt: *testul toleranţei la glucoza orală*[1]; *testul toleranţei la glucoză i.v.*[2]; *testul toleranţei la insulină-glucoză şi la glucagon*[3]; *testul la epinefrină*[4]; *testul toleranţei la glucoză-prednison*[5]; *testul toleranţei la tolbutamidă, oral*[6]. Există şi teste speciale pentru hipoglicemii ereditare.

Tratamentul crizei hipoglicemice acute constă din administrarea de glucoză, dar, fie organică, fie funcţională hipoglicemia se remite numai temporar prin această procedură.[7]. Dacă bolnavul se stabilizează, se recomandă prînzuri mici şi repetate, conţinînd hidrocarbonate. Uneori, la terminarea crizei, este eficientă injecţia i.m. a 1 mg glucagon[8]. În *glicogenoze, boli hepatice* şi *hipoglicemie cetonică* glucagonul nu are efect. Odată cu elucidarea cauzei, tratamentul va fi direcţionat corespunzător. Astfel, în *hipoglicemia cetonică* se recomandă 4—5 mese pe zi cu alimente bogate în proteine şi hidrocarbonate. În perioadele de boală şi post, se recomandă lichide cu conţinut bogat în zaharuri la intervale scurte. În *deficienţele enzimatice hepatice* sînt necesare tratamente dietetice specifice. Copiii cu *insuficienţă pituitară* sau *adrenocorticală* beneficiază de tratament hormonal de substituţie. Cele mai dificile probleme ridică stările de *hiperinsulinism;* diazoxidul[9] în doză de 10 mg/kg. corp/zi, (5—20 mg/kg. corp/zi) oral, în două prize acţionează prin suprimarea primară a secretării insulinei şi dă rezultate bune; produce însă efecte secundare (cel mai obişnuit: hipertricoză)[10]. *Hipoglicemia idiopatică a sugarului* beneficiază de glucagon 15 µg/kg. corp i. m., repetat, dacă este nevoie, după 30 de minute. Concomitent, perfuzie de soluţie glucozată 10% cu adaos de soluţie salină, 100 ml/kg. corp/zi. Dieta de durată va fi bogată în proteine, cu mese mici şi frecvente, bogate în hidrocarbonate. Dacă răspunsul nu este corespunzător: prednison 1—2 mg/kg. corp/zi, oral în 2—3 prize. Se încearcă în continuare Diazoxid 6—12 mg/kg. corp/zi, oral, în două doze. În sfîrşit, dacă şi aceste medicamente sînt ineficiente, se ia în considerare pancreatectomia. În caz de *hipersensibilitate la leucină:* restricţia de proteine în dietă (sub 1,5 g/kg. corp/zi), mese mici şi repetate, cu hidrocarbonate, Diazoxid sau prednison. În *deficienţa de răspuns la amine presoare*, acelaşi tratament ca în hipoglicemia idiopatică, cu adaos de efedrină, 0,5—1 mg/kg. corp, oral de 3 ori pe zi. Pentru *hipoglicemia neonatală:* v. cap. III.

Glicogenoza tip I
(boala v. Gierke)

Este una dintre bolile de stocare a glicogenului (tabelul 121) avînd ca substrat (defect de bază) deficienţa enzima-

---

[1] v. Anexe. O scădere bruscă a glicemiei după creşterea iniţială poate fi interpretată ca hiperinsulinism, incluzînd sensibilitatea la leucină; o curbă plată (turtită) poate sugera malabsorbţia; hipoglicemia tîrzie, la 3—4 ore, sugerează hiperinsulinemia întîrziată din prediabet.

[2] Se fac aceleaşi interpretări ca în testul pe cale orală.

[3] Insuficienţa creşterii glucozei serice în *testul la insulină-glucoză*, după 30 de minute indică sensibilitate la insulină. În testul la glucagon normalitatea indică glicogen hepatic adecvat şi serveşte ca test *screening* pentru mecanismul glicolitic normal. Valori normale: v. Anexe.

[4] v. Anexe.

[5] Indicat pentru detectarea intoleranţei la glucoză în prediabet.

[6] Indicat pentru detectarea hiperinsulinismului.

[7] Poate apărea „*rebound*“-ul prin secreţie adiţională de insulină.

[8] Va fi urmată de administrarea orală de zahăr.

[9] Benzotiodiazina nediuretică.

[10] Lipsa de răspuns la diazoxid sugerează adenomul pancreatic; dacă acesta nu există se poate recomanda corticoterapie şi chiar Streptozotocin (antibiotic diabetogenic).

TABELUL 12

Boli de stocare a glicogenului (O'Brien, Ibbott, Rodgerson)

Tipul bolii 1	Deficiența enzimatică 2	Tabloul clinic 3	Testele uzuale de laborator 4	Testele de laborator definitorii 5
I von Gierke	G-6-fosfatază	Debutul neonatal posibil; hepatomegalie marcată; tendință la hipoglicemie de foame	Acid uric seric crescut; hiperlipemie și hipercolesterolemie; curbă plată de răspuns la adrenalină, glucagon, fructoză (i.v.), galactoză; fosfatază alcalină scăzută	G-6-fosfatază în biopsia hepatică: $< 5\,\mu$ M/min/g de țesut proaspăt (nefixat)
II Pompe	Acid-maltază	Obișnuit, cardiomegalie evidentă; cu tonus muscular slab; macroglosie pseudohipertrofică; dezvoltare mintală normală; moarte timpurie	Celule hepatice granulare, nu vacuolare; periodic Schiff-acid pozitiv în glomeruli și tubi	Lipsa activității acid-maltazei în țesutul hepatic bioptic (normal $> 10\,\mu$ M/min/g de țesut proaspăt)
III Dextrinoza (Cori)	Amilo-1, 6-glucozidază; enzimă deramificată	Hepatomegalie, dezvoltare întîrziată, tendință la hipoglicemie cu complicații asociate; așa-numită dextrinoză de graniță	Poate apărea o scădere semnificativă a hiperglicemiei serice după adrenalină și glucagon; hiperglicemie după fructoză (i.v.) și galactoză; glicogen foarte crescut în hematii	Amilo-1, 6-glucozidaza se caută în biopsia hepatică și leucocite $< (1\,\mu$ M/min/g de țesut proaspăt)
IV Amilopectinoza (Andersen)	Amilo-1, 4 : 1.6 transglucozidază; enzimă ramificată	Insuficiență de dezvoltare, hepatomegalie și hipotonie; se poate trata cu alfa-glucozidază	Boală cronică de ficat; spectrul iodurilor, caracteristic, plat și degradare crescută prin beta- amilază	Se caută amilo-1.4: 1.6-transglucozidază în leucocite
V McArdle	Fosforilază musculară	Ușoară fatigabilitate în copilărie; mai tîrziu, slăbiciune cu durere a mușchilor și contractură la excitanți minimi	Capacitate de muncă crescută după perfuzie cu glucoză; scăderea lactatului din sîngele venos în cursul efortului	Se caută fosforilaza musculară ($< 80\,\mu$ M/min/g)

TABELUL 121 (continuare)

1	2	3	4	5
VI	Fosforilază hepatică	Consanguinitate; uneori, hepatomegalie la sugarul mic; întîrzierea creşterii; tendinţă la hipoglicemie, convulsii	Poate apărea o scădere semnificativă a hiperglicemiei serice după adrenalină şi glucagon; hiperglicemie după fructoză (i.v.) sau galactoză	Se caută fosforilaza hepatică ($< 20\ \mu$ M/min/g)
VII	Fosfoglucomutază	Hepatomegalie fără splenomegalie; depozite extinse de glicogen în ficat	—	Se caută fosfoglucomutaza
VIII	Fosfofructokinază	Uşoară fatigabilitate; astenie, slăbiciune musculară la efort, la copii din părinţi consanguini	Scăderea lactatului din sîngele venos la efort	Se caută fosfofructokinaza
IX	Fosforilazkinază	Debut la naştere, cu hepatomegalie importantă; musculatură normală	Ca în tipul VI	Se caută fosforilazkinaza
X	Glicogen-sintetaza	Retard mintal; hipoglicemie cu convulsii după o noapte de post (á jeun), fără hepatosplenomegalie	Creşterea glicemiei postprandial, cu glucagon (dar nu după post); reducerea nivelului creşterii catecolaminelor cu răspuns la hipoglicemie	Se caută UDPG-glicogen-1,4-transglucozilază
XI Mauriac	Fără	Obezitate, hepatosplenomegalie şi nanism, la copil cu diabet necontrolat (de obicei, băieţi)	Glicogen hepatic crescut; hipersensibilitate la insulină	Fără

tică de glucozo-6-fosfatază [1]. Debutează clinic foarte precoce (debut neonatal posibil). Debutul poate fi acut, cu accidente respiratorii (polipnee, crize de cianoză), convulsii generalizate, vărsături, diaree, deshidratare. Aceste manifestări, la care se adaugă apetitul excesiv, paloarea, transpirațiile, țin de *hipoglicemie* și cetoză. Sînt variabile și inconstante, apariția lor fiind precipitată de infecții intercurente, de obicei respiratorii. Tendința la *hipoglicemia de foame* este flagrantă. Este posibil ca boala să debuteze mai tîrziu (după cîteva săptămîni sau luni). Alteori simptoamele funcționale sînt discrete, atenția fiind reținută de întîrzierea apreciabilă a dezvoltării, mărirea abdomenului (cu consecințe asupra mersului care devine caracteristic, „în compas"), *hepatomegalie* enormă și fermă *(splina rămîne normală)*. Aspectul (fig. 147. A și B) este caracteristic: facies de păpușă, obezitate facio-trunchilară cu membre emaciate. Se adaugă, uneori, erupții eritemato-papuloase, xantoame, echimoze, epistaxis, hematurie, hematemeză. Radiologic: oase subțiri, cu transparență exagerată; întîrzierea osificării epifizare. Cel mai important semn de laborator este *hipoglicemia* pe nemîncate, cu cetoză și cetonurie. Cetoza este accentuată de foame, scăderea *p*H-ului, sanguin și administrarea de adrenalină (curbă plată de răspuns la adrenalină, glucagon, fructoză i.v. și galactoză) [2]. Lactacidemia poate atinge 150–180 mg %. Piruvicemia este crescută. Există hiperlipemie și hipercolesterolemie. Acidul uric seric este crescut. Probele funcționale hepatice convenționale sînt normale. Unele teste de sîngerare sînt perturbate (timp de sîngerare prelungit, tromboplastinoformare plachetară perturbată cu număr

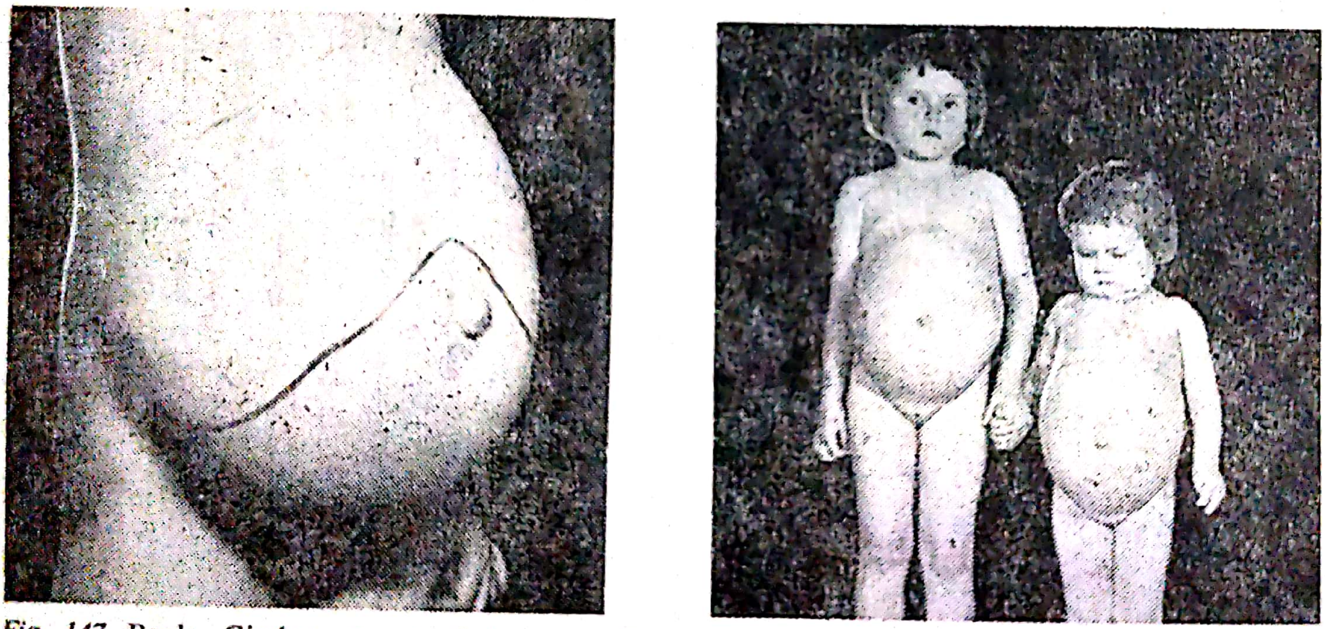


Fig. 147. Boala Gierke; aspect clinic. A — Hepatomegalie enormă; B — Abdomen mult mărit de volum la 2 surori cu boala Gierke.

---

[1] *Genetic:* boală autozomal-recesivă. *Patogenic:* boală de stocare a glicogenului, prin blocaj enzimatic. Activitatea glucozo-6-fosfatazei, cu rol în hidrolizarea glucozo-6-fosfatului și în eliberarea glucozei, este foarte mult redusă în ficat. Principala cale fiind blocată, glucoza liberă va proveni din conversia galactozei sau fructozei și din fracțiunea liberată de amilo-1-6-glucozidază. Este posibil ca *stocarea glicogenului* să fie consecința unei hiperproducții (activarea UDPG-glicogen-sintetazei prin glucozo-6-fosfat ?); hiperlipemia poate fi consecința *hipoglicemiei* care antrenează mobilizarea excesivă a grăsimilor din depozite.

[2] Injectarea de adrenalină sau glucagon nu modifică glicemia dar antrenează lactacidemie și cetoză. Proba Schwartz la galactoză și fructoză nu provoacă răspuns hiperglicemic. *Anatomopatologic* este caracteristică încărcarea (stocarea) glicogenică a *ficatului* și *rinichiului* *(glicogenoză hepatorenală)*. Celulele hepatice sînt considerabil mărite, clare, cu aspect „vegetal".

de trombocite normal. Testul de laborator definitoriu este însă determinarea glucozo-6-fosfatazei în produsul bioptic hepatic (sub 5 µM/min/g de țesut proaspăt, nefixat). Evoluția este gravă (moartea poate surveni precoce, în perioada neonatală, în primul sau în al doilea an de viață, prin accident hipoglicemic, hemoragie, infecție sau — mai rar — degenerare malignă a ficatului). Pe măsură ce copilul înaintează în vîrstă, accidentele devin mai rare și mai șterse. Creșterea se menține însă lentă, pubertatea întîrzie, copiii rămîn mici, cu aspect infantil, cu intelect insuficient dezvoltat — sechele ale *hipoglicemiei cronice*. Tratamentul este paliativ, simptomatic: perfuzii cu glucoză și bicarbonat de sodiu în crizele de hipoglicemie cu acidocetoză; transfuzii cu sînge proaspăt în caz de hemoragie; antibiotice, în infecții. Ca tratament de fond: regim bogat în glucide, în mese mici, fracționate și administrarea sistematică a 1—4 g bicarbonat de sodiu pe zi.

BOLI DE STOCARE (TEZAURISMOZE)

Mucopolizaharidoze

Au fost individualizate mai multe tipuri (tabelul 122 și 123), înrudite clinic și biochimic, dar distincte genetic și prin studii pe culturi de celule.

Cea mai comună este boala Hurler (mucopolizaharidoza tip I). Defectul en-

TABELUL 122

Tezaurismoze

	Mucopolizaharidozele	Mucolipidozele	Sfingolipidozele
Caracterizare	Dismorfism gargoilic	Dismorfism gargoilic	Nici o trăsătură gargoilică
	Disostoză multiplă	Disostoză multiplă	Disostoză multiplă absentă
	Mucopolizaharidurie anormală	Mucopolizaharidurie normală	Mucopolizaharidurie normală
	Stocare viscerală de mucopolizaharide acide	Stocare viscerală de mucopolizaharide acide și glicolipide	Stocare viscerală de glicolipide
Biotipuri	Mucopolizaharidoza I (Hurler)	G_{M1} gangliozidoza I (lipidoza neuroviscerală)	Boala Tay-Sachs și alte gangliozidoze
	Mucopolizaharidoza II (Hunter)	G_{M1} gangliozidoza II	Boala Niemann-Pick și alte sfingomielinoze
	Mucopolizaharidoza III (Sanfilippo)	Fucozidoza	Leucodistrofia infantilă metacromatică și alte sulfatidoze
	Mucopolizaharidoza IV (Morquio)	Manozidoza	Boala Gaucher și alte cerebrozidoze
	Mucopolizaharidoza V (Ulrich-Scheie)	Sulfatidoza infantilă tip Austin	Boala Fabry
	Mucopolizaharidoza VI (Maroteaux-Lamy)	Mucolipidoza I (lipomucopolizaharidoza)	Altele
	Altele	Mucolipidoza II (boala celulară I)	
		Mucolipidoza III (pseudopolidistrofia)	

zimatic este defectul de betagalactozidază. Biochimic, atrage atenţia excreţia urinară a unor cantităţi mari de mucopolizaharide acide: condroitin-sulfat B (90—95%) şi heparitin sulfat. Se transmite autozomal-recesiv (afectează egal ambele sexe; consanguinitate; heterozigoţii, fenotipic, normali pot fi detectaţi prin examenul fibroblaştilor în cultură). Boala debutează clinic la vîrsta de 6—18 luni şi se caracterizează prin dismorfism gargoilic şi disostoze multiple. Faciesul este caracteristic, grotesc,

TABELUL 123

Diagnosticul tulburărilor lizozomale ale hidrocarbonatelor

(după D. O'Brien—1972)

Boala	Modificări biochimice	Defect enzimatic	Tablou clinic
Hurler (I)	Chondroitin-sulfat B şi heparitin sulfat în urină	Beta-galactozidază	Cornee tulbure; anomalii scheletice, hepatosplenomegalie
Hunter (II)	Chondroitin-sulfat B şi heparitin sulfat în urină	Beta-galactozidază	Ca mai sus, fără înceţoşarea corneei; evoluţie mai bună
Sanfilippo (III)	Heparitin-sulfat crescut în urină	Beta-galactozidază	Modificări somatice minime; retard sever
Morquio (IV a)	Keratosulfat crescut în urină	Neidentificat	Modificări osoase severe; poate fi retardat; cornee opacă; regurgitare aortică
Morquio-Ulrich (IV b)	Keratosulfat şi chondroitin-sulfat în urină	Neidentificat	Modificări osoase, retardare, surditate
Scheie (V)	Condroitin-sulfat crescut	Neidentificat	Redoare articulară, facies grosolan, cornee opacă; poate fi retardat
Gangliozidoza generalizată	Acumulare de gangliozid G_{M_1} în creier, ficat, splină, rinichi, histiocite (de asemenea, galactoză, mucopolizaharide)	Beta-galactozidază	Degenerare cerebrală progresivă, modificări osoase
Deficienţă de xilozidază	Activitatea xilozidazei în culturile de limfocite sub 10% din normal; beta-galactozidază normală	Beta-xilozidază	Convulsii, coreoatetoză, episoade de vărsături, atrofie corticală, hipsaritmie
Farber	Acid mucopolizaharidic în exces în creier, ficat şi splină	Alfa-manozidază	Boală neurologică progresivă, retardare, spasticitate
Fucozidoză	Acumulare de fucoză conţinînd ceramidă, liberă şi în vacuolele celulelor hepatice	Alfa-fucozidază	Spasticitate progresivă şi retard mintal
Boala „I-Cell“	—	Defect de multiple enzime lizozomale	Similar cu boala Hurler
Deficienţa de beta-glucuronidază	Chondroitin-sulfat A în urină	Beta-glucuronidază	Similar cu boala Hurler; fără retardare

TABELUL 124

Numele bolii	Debutul clinic (ani)	Moarte (ani)	Dismorfie gargoilică	Întîrziere mintală	Tulburări neurologice	Disostoză multiplă	Creșterea excreției urinare a mucopolizaharidelor	Limfocite vacuolizate	Celulele măduvei osoase vacuolizate	Stocare majoră de substanțe	Defect enzimatic	Obervații
GM-ganglio$_1$-zidoza I	De la naștere	2,0	++	++	+	++	—	+	+	GM$_1$ gangliozid (toate țesuturile)	Beta-galactozidază, izoenzimele A, B, C	Pată maculară roșie-cireșie
GM$_1$-gangliozidoza II	6 luni—1 an	3—10	—	++	++	±	—	+	+	GM$_1$ gangliozid	Beta-galactozidază, izoenzimele, B, C	—
Fucozidoza	1—3	4—6	±	++	±	+	—	+	—	Glicolipizi conținînd fucoză	Alfa-fucozidază	Heterogenitate
Manozidoza	De la naștere	4	+	++	+	+	—	+	—	Glicoproteină conținînd manoză	Alfa-manozidază	
Sulfatidoza infantilă tip Austin	6 luni	14	±	++	++	+	+	—	+	Acizi mucopolizaharidici sulfatați	Aril-sulfataze A, B, C	Granule Alder-Reilly, Celule Buhot
Mucolipidoza I	6 luni—1 an	?	+	+	±	+	—	+	+	Mucopolizaharide și glicolipide	?	Incluzii grosolane în fibroblaști
Mucolipidoza II	De la naștere	2—?	++	++	—	++	—	+	+	Mucopolizaharide și glicolipide		Idem
Mucolipidoza III	2—4	?	±	+	—	++	—	—	+	?	?	Contracturi articulare precoce

grosolan cu fruntea bombată, rădăcina nasului ştearsă, narine lăţite, buze groase, păr aspru şi stufos. Limba este voluminoasă, dinţii mici. Trunchiul este deformat, cu diametrul anteroposterior mărit şi cifoză dorsolombară (la vîrsta de 1—2 ani); bolnavul poate prezenta o pilozitate anormală în regiunea dorsală şi la baza gîtului. Abdomenul este mare (hepatosplenomegalie; hernie ombilicală sau inguinală, frecvente). Aspectul membrelor este caracteristic: „îndesate“, cu mişcări articulare limitate, cu mînă în formă de gheară. Vocea este răguşită şi respiraţia zgomotoasă. Bolnavii prezintă nanism şi deficit mintal. Radiografic: craniosinostoză (închiderea precoce a suturii sagitale), lărgirea şi adîncirea şeii turceşti, corpuri vertebrale dorsale cu aspect de pinten sau de cîrlig. Coastele sînt late, ca paletele sau ramele. Diafiza oaselor lungi este masivă; lipseşte însă distrugerea metafizară din acondroplazie. Epifizele apar uneori uşor deformate, neregulate, fragmentate. Bazinul este strîmt, cu colul femural deviat în valg. Dezvoltarea carpului este întîrziată, metarcarpienele capătă aspect de „căpăţînă de zahăr“. Paraclinic, reţin atenţia patru anomalii: granulaţiile bazofile din citoplasma polinuclearelor (Alder sau Reilly-Alder), celulele Gasser (limfocite cu vacuole citoplasmice centrate de un punct întunecat), celule Buhot medulare (plasmocite vacuolate, cu o formaţiune întunecată în formă de bastonaş), celule histiocitare voluminoase, cu citoplasmă burată de granulaţii bazofile. Patogenic, stocarea mucopolizaharidelor acide (constituente principale ale substanţei fundamentale din ţesutul conjunctiv, sintetizate de fibroblaşti) în viscere este consecinţa, fie a unei tulburări a anabolismului mucopolizaharidelor prin anomalie de legătură între polizaharid şi proteină fie a unei anomalii de degradare. Evoluţia este gravă. Nanismul devine evident (talia, normală la debutul bolii nu va depăşi în final 1,35—1,40 m), fiind însoţit de degradare fizică şi mintală progresivă, cu pierderea achiziţiilor anterioare. Moartea survine înainte de vîrsta pubertăţii (rar după aceea) în insuficienţă cardiacă sau ca urmare a unei infecţii intercurente. Tratamentul vizează cu precădere redoarea articulară şi, cînd este cazul, insuficienţa cardiorespiratorie. Prin administrare de plasmă umană s-au obţinut unele ameliorări clinice şi biochimice.

Mucolipidoze

Au fost descrise ca *variante-Hurler* sau s-au desprins din boala Tay-Sachs, la bolnavi cu tablou clinic mai mult sau mai puţin hurlerian, dar care excretă, cantitativ normal, mucopolizaharidele şi le stochează visceral şi mezenchimal, alături de mucopolizaharide acide, glicolipide şi/sau sfingolipide.

Gangliozidoza generalizată (gangliozidoza cu GM_1) este o deficienţă de betagalactozidază. Activitatea celor trei izoenzime A, B şi C este deficientă în toate ţesuturile şi induce acumularea excesivă a gangliozidului GM_1 în ficat, splină, rinichi şi creier, celelalte gangliozide fiind normale. Se transmite autozomal-recesiv (ambele sexe aproape egal afectate; cazuri apărute în fratrii; a fost raportată consanguinitatea; părinţii sînt fenotipic normali; heterozigoţii pot fi detectaţi prin diminuarea moderată a activităţii betagalactozidazei în piele). Faptul că mai multe enzime pot fi deficiente, evocă existenţa anomaliei unei gene operatoare sau a unei gene de control acţionînd pe o proteină comună, la mai multe enzime înrudite. Se caracterizează prin întîrziere în dezvoltarea psihomotorie, dismorfism gargoilic, disostoză multiplă gravă (radiologic), excreţie normală de mucopolizaharide acide, prezenţa de limfocite vacuolate, acumulare generalizată a gangliozidului GM_1 şi depozitare viscerală şi mezenchimală a unui cheratosulfat asemănător acidului mucopolizaharidic (în fibroblaşti, fragmente de piele, biopsie hepatică, urină, leucocite). Debutul clinic este precoce, de la naştere sau din primul an de viaţă (foarte rar în al doilea an), fiind marcat în evoluţie de oprirea dezvoltării. Retardul psihomotor este constant şi evident înainte de vîrsta de 6 luni şi se agravează progresiv, asociindu-se cu o profundă hipotonie musculară generalizată (hipotonie iniţială, eventual spasticitate). Capul este mărit precoce. Auzul este, obişnuit, normal. Convulsiile pot surveni tîrziu în evoluţie. Dismorfismul facial este de tip hurlerian. Rădăcina nasului este turtită, ochii îndepărtaţi (hipertelorism), limba mare (macroglosie) ca în hipotiroidism. Se observă, adesea, edem generalizat, fără hipoproteinemie, faţa luînd aspect buhăit. Gingiile sînt hipertrofiate. Mîinile sînt scurte şi groase. Abdomenul este proeminent. Cifoscolioza este evidentă. Se observă multiple contracturi în flexie ale articulaţiilor. După vîrsta de 6 luni, ficatul este constant mărit de volum, iar splina la 80% din bolnavi (ficatul este mai hipertrofiat decît splina). Oftalmologic, pata maculară roşie-cireşie apare în 50% din cazuri, în timp ce opacifierile corneene au fost numai ocazional observate. Cecitatea se instalează progresiv şi agravează întîrzierea psihomotorie. În general, se realizează un mare polimorfism simptomatic (ca în boala Niemann-Pick). Radiologic, se constată cifoză dorso-lombară, vertebre lombare în formă de con (comparabile cu cele din boala Hurler) şi anomalii ale oaselor lungi (lărgite, îndesate, îngroşate). Examenele de laborator indică o excreţie urinară normală a mucopolizaharidelor acide. În sîngele periferic, limfocitele vacuolate sînt prezente în proporţie de 10—80%. Pe frotiul medular (uneori şi în splină şi ficat) se văd celule spumoase similare acelora din boala Niemann-Pick. Anatomopatologic, în ficat, splină şi ganglionii limfatici există celule cu citoplasma destinsă de un material fin granular, PAS-pozitiv, şi nucleul mic, picnotic, împins la periferie. În rinichi se constată balonizarea celulelor epiteliului glomerular. Celulele neuronale din creier apar, de asemenea, balonizate. Electronooptic, substanţa de depozit apare fin granulată. Evoluţia bolii este foarte rapidă. După primul an de viaţă, deteriorarea cerebrală este profundă, bolnavul pierde contactul cu mediul, are dificultăţi mari la deglutiţie (trebuie alimentat cu sonda), prezintă accese convulsive tonicoclonice, este orb. Moartea survine precoce; rareori bolnavul supravieţuieşte după vîrsta de 2 ani.

Sfingolipidoze

Sînt boli metabolice ereditare de stocare datorate unor defecte de enzime lizozomale hidrolitice specifice care interferează catabolismul sfingolipidic normal.

Boala Gaucher (lipidoza cu glucozilceramidă) se prezintă în 3 variante: forma sugarului, formele juvenile şi forma cronică, fără tulburări nervoase. Forma sugarului este o deficienţă de glucocerebrozidază. Se transmite autozomal-recesiv. Absenţa şi, respectiv, prezenţa semnelor neurologice în diferitele forme de boală evocă posibilitatea reutilizării glucocerebrozidelor de către creier, prin formarea de noi gangliozide. Debutul clinic este precoce, în primele 6 luni de viaţă (rareori mai tîrziu), fiind marcat de oprirea creşterii, splenomegalie precoce (în evoluţie, splina şi ficatul sînt egal mărite) şi semne neurologice: opistotonus precoce, urmat rapid de rigiditate de decerebrare, somnolenţă, ţipăt slab, strabism, disfagie (dificultăţi în alimentaţie), ocazional, surditate. Convulsiile sînt rare şi tardive. Precoce, se semnalează stridor sau ţipăt răguşit. În final, „atingere“ bulbară cu tulburări respiratorii grave şi sindrom de decorticare cerebrală. Ocazional, maculă cireşie. Tabloul sanguin periferic este variabil. Se notează creşterea nivelului fosfatazelor acide. Radiografiile osoase evidenţiază corticală şi trabeculaţie subţiate. Bioptic (măduva oaselor, splină) sînt puse în evidenţă celule Gaucher (fig. 148). Biopsia rectală este pozitivă. Evoluţia bolii este foarte rapidă.

Boala Niemann-Pick (sfingomielinoza) se prezintă în patru variante distincte. Tipul A sau forma infantilă este cea mai cunoscută. Este o deficienţă de sfingomielinază (în variante, defectele enzimatice nu sînt cunoscute). Se transmite autozomal

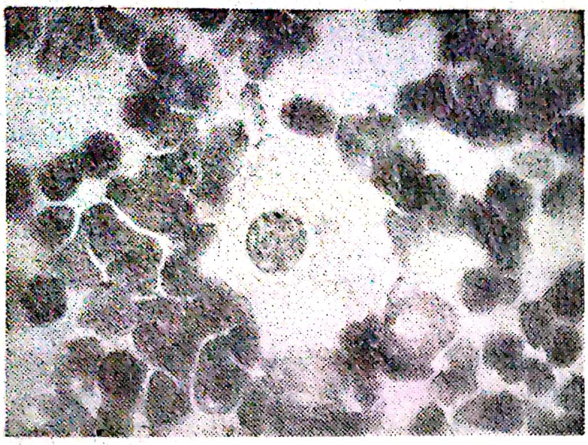
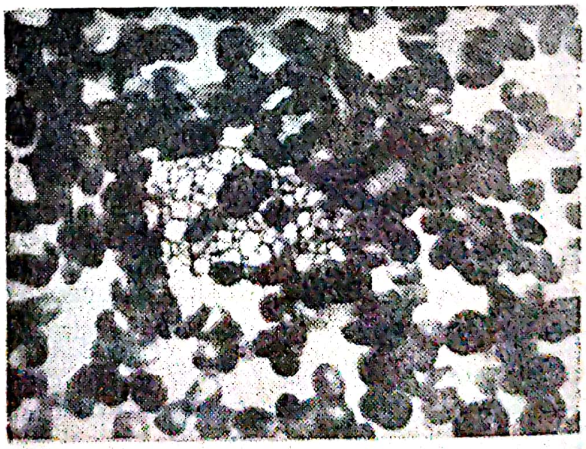


Fig. 148. Celulă Gaucher.

recesiv. Se manifestă la homozigoţi. Heterozigoţii pot fi detectaţi prin prezenţa limfocitelor vacuolate. Părinţii bolnavului sînt sănătoşi. Există egalitate de sex. Consanguinitatea a fost raportată în 10% din cazuri. 50% din cazuri au fost raportate la evrei. Patogenic, sfingomielina (component normal al SNC) este stocată în toate organele în care există celule reticulare şi histiocite, ca urmare a blocării catabolismului său, prin deficit de sfingomielinază. Alături de sfingomielină este stocat şi colesterolul. Clinic, boala debutează în primele 6 luni de viaţă (în variante, debutul este mai tardiv). Primele manifestări sînt alterarea stării generale, încetinirea dezvoltării, proeminarea abdomenului, tulburările digestive (anorexie, vărsături, diaree), transpiraţiile profuze, pigmentarea pielii (uneori şi a mucoaselor). Hepatosplenomegalia este precoce şi devine rapid considerabilă, ocupînd abdomenul aproape în întregime. Splina este mai mult mărită decît ficatul. Ficatul are o consistenţă fermă, cu margini nete (ascita apare abia în faza terminală). Adenopatiile periferice sînt moderate. Tulburările respiratorii (polipnee, dispnee, tuse) sînt frecvente. Adesea există febră. Ocazional, xantoame ale pielii. Maculă cireşie în 35—50% (ca în Tay-Sachs dar fără atrofia nervului optic şi a fibrelor nervoase); scăderea progresivă a acuităţii vizuale duce la cecitate; se semnalează nistagmus în 2/3 din cazuri. Ocazional, surditate. Neurologic, există iniţial hipotonie (eventual, spasticitate). Ocazional, semne extrapiramidale. Convulsiile survin rar şi tardiv. Deteriorarea psihică atinge gradul de idioţie. Radiologic, decalcifierea oaselor; plămîni „stropiţi“, „cu picăţele“ (aspect de bronhopneumonie sau de miliaria). EEG este iniţial normală; apoi înregistrează bufeuri de unde lente şi vîrfuri-undă. În LCR proteinorahia este normală sau uşor crescută. Examenul de urină este normal. În sîngele periferic, anemie, leucocitoză moderată cu limfocite vacuolate. În punctatul medular (fig. 149), celule Niemann-Pick (celule reticulare, de 29—90 microni, cu 2—3 nuclei, citoplasmă spumoasă prin acumulare de lipide)[1]. Nivelul lipidelor serice este crescut. Fosfatazele acide sînt normale, spre deosebire de boala Gaucher. Anatomopatologic, celule caracteristice în toate organele în care există celule reticulare şi histiocite; leziuni nervoase severe. Biopsia rectală este ocazional pozitivă. Evoluţia este letală, de obicei la 3—5 ani.

Boala Tay-Sachs (idioţia amaurotică) este o eredopatie metabolică autozomal-recesivă (părinţi fenotipic normali, consanguinitate ridicată, heterozigoţi detectaţi prin scăderea fructozo-1-P-aldolazei, prezenţa limfocitelor, vacuolate, fertilitate crescută). În 93% din cazuri a fost descrisă la evrei. Defectul de bază este deficienţa de N-Acetilhexozaminidază. Este

Fig. 149. Celulă Niemann-Pick.



---

[1] Celulele spumoase sînt puse de asemenea în evidenţă, bioptic, în splină şi ganglionii limfatici.

o gangliozidoză cu GM$_2$. Spre deosebire de gangliozidele din creierul normal, în boala Tay-Sachs este stocat gangliozidul GM$_2$ în proporţie de 80 %. Acest monosialogangliozid, care în mod normal nu reprezintă decît 1—3 % din creier, se găseşte în cantitate foarte mare în substanţa cenuşie. Probabil, prin anomalie de sinteză este împiedicată încorporarea galactozei în moleculă (sau este vorba de o tulburare de catabolism). În variante este vorba de deficienţă de hexozaminidază A şi B (Sandhoff) sau de defect parţial de hexozaminidază A. Boala Tay-Sachs debutează precoce, la vîrsta de 3 — 6 luni (în variante debutul este, obişnuit, mai tardiv). Primele manifestări sînt variabile: ţipăt ascuţit, pătrunzător, scăderea acuităţii vizuale, spasm infantil (în flexie), oprirea dezvoltării. Există pată maculară roşie-cireşie, înconjurată de un halou albicios sau alb-albăstrui. Orbirea se produce precoce. De asemenea, hiperacuzia este precoce. Progresiv capul devine mare (megalocefalie). Ficatul este numai ocazional mărit. Iniţial copilul este hipoton. Dacă supravieţuieşte după vîrsta de 2 ani se notează exagerarea tonusului, rigiditate de decerebrare, tulburări trofice, caşecsie. Convulsiile survin frecvent, cam pe la mijlocul evoluţiei bolii sau mai tîrziu (convulsii generalizate sau spasm infantil). Examenele de laborator indică: dispariţia activităţii fructozo-1-P-aldolazei (cea mai caracteristică tulburare enzimatică); creşterea transaminazelor GOT, dehidrogenazei acidului lactic, acidului sialic şi alfa-2-globulinelor; colesterolul seric şi lipemia totală sînt scăzute. Pe frotiul sanguin periferic: limfocite vacuolate şi hipersegmentarea bazofilelor. Proteinorahia este normală sau uşor crescută. Examenul de urină şi examenele radiologice sînt normale. La biopsia rectală: celule ganglionare balonizate (adesea numai tîrziu în evoluţie)[1]. Evoluţia este moderat rapidă; moartea survine, obişnuit, la 2—3 ani, de obicei prin bronhopneumonie de aspiraţie.

---

[1] *Anatomopatologic:* leziuni particulare ale celulelor ganglionare din encefal (aspect balonizat, degenerescenţă utriculară Schäffer; granulaţii lipoide în citoplasmă; leziuni oculare.

Capitolul XV

BOLI IMUNODEFICITARE

BOLI IMUNODEFICITARE PRIMITIVE, IDIOPATICE

Sînt bolile imunodeficitare cele mai bine caracterizate. Deficitul imun este trăsătura lor dominantă. Cele mai multe au o bază genetică.

Boli ale imunității celulare specifice,timo-dependente

Displazia timică cu imunoglobuline normale (sindromul Nezelof). Descrisă de Nezelof în 1964, cunoscută și sub numele de „apalzie limfocitară normoplasmocitară și normoglobulinemică“ sau „alimfocitoză pură“, este o boală ereditară cu transmitere autozomal-recesivă, prezentă la ambele sexe. Este o boală a sugarului și copilului mic. Debutează clinic la vîrsta de 3—4 luni cu diaree și/sau infecții respiratorii.

Tabloul clinic este caracterizat prin oprirea creșterii, cu distrofiere progresivă, diaree și pneumonii recurente. Infecția virală, micotică (candida albicans) și pneumonia cu *pneumocystis carinii* sînt complicații frecvente. Evoluția este fatală; moartea survine de regulă în primii 3—4 ani de viață. Imunobiologic boala se caracterizează prin hipoplazie sau aplazie timică: hipotrofie sau atrofie limfoidă periferică, cu limfopenie tardivă. Plasmocitele sînt prezente în unii centri germinativi. Nivelul imunoglobulinelor serice poate să fie normal sau scăzut. Nivelul anticorpilor este, de obicei, scăzut, motiv pentru care unii autori (Samter) încadrează boala printre imunodeficiențele combinate. Transformarea blastică a limfocitelor la phytohemaglutinină (Ph) este absentă sau scăzută. Deficitul imunitar afectează exclusiv sau predominant imunitatea celulară.

Aplazia congenitală a timusului și paratiroidelor (sindromul DiGeorge). Angelo DiGeorge (1967) a descris această afecțiune, caracterizată prin absența congenitală a timusului și paratiroidelor, organe care au origine embrionară comună, provenind din a III-a și a IV-a fantă branhială. Adeseori se asociază și alte anomalii, respectiv, micrognatism, hipertelorism și malformații cardiovasculare (tetradă Fallot). Nu s-a dovedit originea ereditară (boala pare să fie mai degrabă consecința unui „accident“ intrauterin). Este prezentă la ambele sexe. Debutează în primele săptămîni după naștere, cu manifestări de insuficiență paratiroidiană, respectiv convulsii și hipocalcemie (tetania neonatală) care domină tabloul clinic și maschează deficitul imun. La cei care supraviețuiesc pericadei neonatale se observă o susceptibilitate crescută la infecții virale, fungice și bacteriene. Creșterea este întîrziată. La necropsie se găsește un timus hipoplazic și țesut paratiroidian mult redus, în poziție ectopică. Nefrocalcinoza a fost găsită la mai mult de jumătate din cazuri. Plasmocitele sînt prezente în țesutul limfoid și măduva osoasă. Centrii germinativi sînt prezenți în zonele corticale ale ganglionilor limfatici. Regiunile paracorticale — „timodependente“— din ganglionii limfatici și splină arată o depleție a limfocitelor. Concentrația serică a imunoglobulinelor este normală. Răspunsul primar și secundar prin anticorpi este normal sau scăzut. În schimb, o serie de teste care explorează imunitatea specifică, mediată celular, timodependentă sînt anormale. Hipersensibilitatea întîrziată nu se manifestă față de candida și streptokinază. Respingerea allogrefei cutanate este absentă sau anormal de întîrziată. Limfocitele din sîngele periferic răspund slab la stimularea *in vitro* cu phytohemaglutinină, celule alogenice şi ser antilimfocitar. Toate aceste deficite ale funcţiei limfocitelor au fost rapid corectate la doi copii cu acest sindrom la care s-a făcut transplant de ţesut timic fetal. Deficitul imunitar interesează exclusiv imunitatea celulară timo-dependentă. Există şi forme incomplete ale bolii, cu evoluţie clinică mai benignă, la care decesul survine mai tîrziu, dincolo de perioada sugarului, mai mult din cauza malformaţiilor cardiace, decît din cauza complicaţiilor infecţioase.

Boli ale imunităţii umorale specifice, timo-independente

A – şi hipogammaglobulinemii

Agammaglobulinemia legată de cromozomul X, cu debut precoce. Descrisă de O. Bruton (1952), a fost prima boală imunodeficitară recunoscută. Se întîlneşte numai la băieţi. Este o boală ereditară cu transmitere recesivă, legată de cromozomul X. Incidenţa femeilor heterozigote, purtătoare ale genei patologice nu este cunoscută. Sugarii de sex masculin cu agammaglobulinemie congenitală legată de cromozomul X, nu au manifestări de boală în primele 8–9 luni de viaţă, probabil datorită protecţiei pasive realizată de IgG de origine maternă. Boala debutează după vîrsta de 8–9 luni, prin infecţii cu germeni piogeni dintre care cei mai frecvenţi sînt stafilococii, pneumococii, streptococii şi *Haemophilus influenzae*. Cele mai obişnuite îmbolnăviri pe care le determină aceşti germeni la băieţii cu agammaglobulinemie congenitală sînt: sinuzitele purulente, pneumoniile, septicemiile, meningitele şi furunculoza. Aceste infecţii nu au o severitate particulară şi sînt de obicei controlate prin tratamentul cu antibiotice şi chimioterapice. Incorect trataţi, dacă supravieţuiesc infecţiilor repetate, aceşti copii fac bronşiectazii şi mor prin complicaţii pulmonare. Copiii cu agammaglonbulinemie congenitală nu au o susceptibilitate crescută la bolile virale eruptive ale copilăriei. Rujeola, oreionul şi varicela evoluează în mod obişnuit. De asemenea, nu prezintă infecţii deosebite cu enterococi sau bacili gram-negativi şi nu au o susceptibilitate crescută la infecţii micotice şi cu protozoare. S-au raportat pneumonii cu *Pneumocystis carinii* la sugarii şi copiii cu agammaglobulinemie congenitală, dintre care unii au fost trataţi cu succes cu izethionat de pentamidine (Lomidine). În ciuda repetatelor infecţii rinofaringiene, ganglionii cervicali rămîn cel mai adesea de talie foarte mică. Un semn clinic important este atrofia amigdalelor şi vegetaţiilor adenoide, pusă în evidenţă pe o radiografie de profil (semnul lui Neuhauser). La bolnavii care supravieţuiesc mai mult timp apar o serie de complicaţii. Cu o frecvenţă neobişnuită apar manifestările alergice cutanate (erupţii medicamentoase, eczema atopică); rinita alergică; astmul. *Atrita reumatoidă*, cu interesarea articulaţiilor mari survine la o treime pînă la jumătate din aceşti copii şi se ameliorează pînă la dispariţie după instituirea tratamentului de substituţie cu gammaglobuline. *Un sindrom asemănător cu dermatomiozita* şi cu alte forme active ale bolii de colagen au fost observate la copii cu agamaglobulinemie. *Hepatita*, adesea mortală poate apărea chiar la copiii care nu au primit niciodată gammaglobulină. Altă complicaţie mai poate fi *anemia hemolitică*.

Imunobiologic această afecţiune se caracterizează prin afectarea exclusivă a imunităţii umorale avînd nivelul seric al imunoglobulinelor mult scăzut. Nivelul IgG este sub 100 mg/100 ml. Concentraţiile serice ale IgA şi IgM sînt de obicei sub 1% din valorile normale ale adultului.

Gammaglobulinele sintetizate de aceşti copii, deşi în cantităţi mici, sînt normale. Nivelul izohemaglutininelor este scăzut sau zero. Stimularea antigenică nu este urmată de un răspuns prin anticorpi. Modificările formulei leucocitare sînt variabile, pornind de la leucopenie la leucocitoză intensă în timpul infecţiilor cu germeni piogeni.

Imunitatea specifică, mediată celular nu este modificată. Numărul de limfocite este normal — peste 2 000/mmc —. Limfocitele răspund normal la stimularea antigenică cu Ph. Reacţiile de hipersensibilitate întîrziată la tuberculină, candidină sau antigene de contact se produc normal, deşi pot fi mai reduse la unii bolnavi; bolnavii suportă vaccinarea cu virus vaccinal omorît şi cu BCG (mai dificil) dar resping homogrefele într-un interval mai lung decît indivizii normali. Timusul este normal.

Alţi factori serici implicaţi în rezistenţa la infecţii sînt normali. Complementul seric, lysozymul, properdina, mecanismul de fagocitoză şi sinteza interferonului sînt în limite normale.

Elementul caracteristic al bolii este absenţa plasmocitelor în ganglionii limfatici, splină, intestin şi măduvă osoasă.

Diagnosticul se bazează pe biopsia unui ganglion limfatic după stimularea antigenică. Ganglionul apare fără organizare foliculară şi, mai ales, lipsit de plasmocite. Supravieţuirea este posibilă datorită tratamentului de substituţie cu gammaglobulină, administrată lunar, în injecţii i.m. Acest tratament previne infecţiile cu germeni piogeni. Accidentele de izosensibilizare (grave) induse de tratamentul cu gammaglobulină, deşi rare, sînt posibile.

Dozele profilactice eficiente de gammaglobulină standard trebuie să ridice nivelul seric al gammaglobulinelor la aproximativ 200 mg/100 ml, nivel care poate preveni infecţiile cu germeni piogeni. Tratamentul se începe cu gammaglobulină standard 1,8 ml (300 mg)/kg. corp administrată în 3 injecţii de cîte 0,6 ml (100 mg)/kg corp. Această doză ridică nivelul concentraţiei serice la aproximativ 300 mg/100 ml. Deoarece timpul de înjumătăţire al gammaglobulinei injectate este în medie de 30 zile, bolnavii vor primi o doză de gammaglobulină de 0,6 ml (100 ml)/kg, în injecţii lunare, pentru a menţine nivelul seric al gammaglobulinelor la aproximativ 200 mg/100 ml. Doze mai mici nu sînt eficiente. Nu se recomandă administrarea intravenoasă a preparatelor de gammaglobulină standard din cauza frecvenţei ridicate a reacţiilor adverse severe (reacţii pirogenice şi cardiovasculare grave). Efectele nocive de tip anafilactic sînt atribuite agregării unor cantităţi mici de gammaglobulină în timpul procedurilor de preparare. Există şi preparate de gammaglobulină cu administrare intravenoasă (Gamavenin — o gammaglobulină tratată cu pepsină). Preparatele comerciale de gammaglobulină conţin, în special, anticorpi din clasa IgG şi doar urme de IgA şi IgM. Plasma totală înlătură acest incovenient şi asigură o profilaxie eficientă împotriva infecţiilor, cu rezerva pericolului de transmitere a hepatitei virale, care evoluează deosebit de grav, adesea mortal, la bolnavii cu agammaglobulinemie congenitală. Nu se recomandă folosirea antibioticelor ca tratament preventiv la bolnavii care primesc gammaglobulină în injecţii lunare şi în doze adecvate.

Hipogammaglobulinemia tranzitorie a sugarului. Rezultă din întîrzierea în maturaţie a sistemului imunitar. În primele 2—3 luni de viaţă sugarul este protejat imunologic de către IgG de origine maternă.

Nou-născutul începe să sintetizeze anticorpii din clasa IgM de la naştere şi nivelul IgM creşte rapid. Nou-născutul poate sintetiza IgA din a 3-a săptămînă de viaţă, dar imunoglobulinele din clasa IgA cresc mult mai încet şi ating 75% din valorile normale de la adult abia la sfîrşitul celui de al doilea an de viaţă. IgG materne sînt catabolizate, astfel încît sînt reduse la jumătate la sfîrşitul primei luni de viaţă, la un sfert din nivelul iniţial la sfîrşitul celei de a 2-a luni, la aproximativ 13%, la sfîrşitul celei de a 3-a luni etc. În acest moment, la sugari, IgG atinge nivelul cel mai scăzut, de aproximativ 300 mg/100 ml. La sfîrşitul celei de a 2-a luni de viaţă sugarul începe să sintetizeze IgG. Nivelul seric al IgG creşte rapid spre valorile de la adult, la sfîrşitul primului an de viaţă.

În anumite cazuri, rare, debutul sintezei gammaglobulinelor este anormal de prelungit, pînă în luna a 9-a. În acest interval de timp există o hipogammaglobulinemie tranzitorie, care durează pînă în a 18-a, a 30-a lună de viaţă. Afectează egal cele două sexe. În această perioadă, sugarii cu hipogammaglobulinemie tranzitorie au o susceptibilitate crescută la infecţii cutanate, otice, meningeale sau respiratorii, de obicei cu germeni gram-pozitivi. Au fost observate şi mai multe cazuri în aceeaşi familie. Ganglionii limfatici sînt foarte mici, fără centri germinativi, cu plasmocite foarte puţine sau absente. S-a sugerat că hipogammaglobulinemia tranzitorie ar putea fi rezultatul unei izoimunizări materne.

Agammaglobulinemia primitivă, „dobîndită" (cu debut tardiv). Afectează egal ambele sexe, indiferent de vîrstă; este mai frecventă la adulţi decît la copii. Au fost observate mai multe cazuri în aceeaşi familie fără să fie lămurit mecanismul genetic. Cu toate că această agammaglobulinemie a fost numită „dobîndită", sînt argumente care pledează în favoarea unei baze genetice. S-au observat cazuri în familii în care există alterări ale homeostaziei imunitare: agammaglobulinemii, hipogammaglobulinemii, poliartrite reumatismale, lupus eritematos sistemic, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică. Tabloul clinic se caracterizează prin susceptibilitatea crescută la infecţii cu germeni piogeni: rinite şi pneumonii recurente, bronşiectazii. O complicaţie frecventă este sindromul celiac. Artrita, frecvent întîlnită în agammaglobulinemia congenitală legată de cromozomul X este rară în forma „dobîndită". Mult mai frecvent se întîlnesc leziuni granulomatoase în plămîni, splină, ficat şi piele. Nu s-au găsit germeni în aceste granuloame (terapeutic, beneficiază de corticoterapie). Imunobiologic se caracterizează prin scăderea nivelului gammaglobulinelor serice (mai puţin accentuată ca în agammaglobulinemia congenitală legată de cromozomul X). Nivelul IgG este sub 500 mg/100 ml; IgA şi IgM sînt detectate în cantităţi semnificative. Ganglionii limfatici au structura foliculară puţin aparentă. Uneori există o hiperplazie reticulară importantă care este responsabilă de adenomegalie şi hepatosplenomegalie. Timusul şi imunitatea mediată celular sînt normale. În unele cazuri s-a găsit o tumoare timică. Timectomia nu a avut nici o influenţă asupra evoluţiei agammaglobulinemiei. Mai recent (1970) „agammaglobulinemia dobîndită" şi „disgammaglobulinemiile" — mai dificil de clasificat au fost denumite sindroame de „imunodeficienţă variabilă".

Disgammaglobulinemii (defecte incomplete ale imunoglobulinelor)

Sînt incluse deficitele izolate de imunoglobuline. Majoritatea au evoluţie favorabilă.

Absenţa IgA şi IgG, cu nivel normal sau crescut al IgM (disgammaglobulinemie, tip I). Defectul apare ca o trăsătură ereditară legată de cromozomul X. Au fost însă şi cazuri descrise la fete. Nivelul IgM poate varia de la 150 la 1 000 mg/100 ml. IgM are structură moleculară normală şi activitate de anticorpi. Clinic, se caracterizează prin sensibilitate crescută la infecţii asociată cu boli în care există manifestări imune: nefropatii cronice, anemie hemolitică sau aplastică, trombocitopenie, neutropenie ciclică. Ganglionii limfatici şi amigdalele prezintă numeroase celule plasmocitoide PAS pozitive, care conţin IgM (uşor de identificat prin imunofluorescenţă). Tratamentul cu gammaglobulină (IgG) ameliorează neutropenia (cînd există) şi tinde să scadă nivelul IgM.

Absenţa IgA şi IgM cu nivel normal al IgG (disgammaglobulinemie, tip II). Există în această formă un deficit clinic şi biologic de anticorpi circulanţi, sugerînd că IgG prezentă în serul acestor bolnavi este inertă. Formaţiunile limfoide intestinale sînt uneori hipertrofiate.

Absenţa de IgA, cu nivel normal al IgG şi IgM (disgammaglobulinemie, tip III). Absenţa izolată de IgA în ser există la un număr semnificativ, deşi scăzut, de indivizi din populația normală. Totuși, absența IgA a fost semnalată în special la copii cu sindrom celiac, malabsorbție și leziuni ale mucoasei intestinale (mucoasa intestinală este atrofică și conține plasmocite lipsite de IgA dar bogate în IgG). Un regim lipsit de gluten ameliorează manifestările clinice și histologice, dar deficitul în IgA persistă și pare a fi defectul de bază al bolii. IgA serică și secretorie este absentă și la persoane cu boli de colagen și/sau cu ataxie-telangiectazie. Deși caracterul familial al absenței de IgA este bine dovedit, modul de transmitere a defectului nu este lămurit.

Paralizia imunologică specifică. În anul 1957 Giedion și Sheidegger au raportat cazul unui sugar cu infecții bacteriene recurente, în al cărui ser au găsit nivel normal de IgG dar absență de IgA și IgM. Deoarece la stimularea antigenică nu s-a obținut răspuns prin anticorpi, autorii au denumit această entitate *imunopareză*. Deși paralizia imunologică specifică este un fenomen bine studiat în laborator, numai cîteva observații clinice au fost bine dovedite. Probabil că dintre cele mai evidente este pneumonia Hecht cu celule gigante datorată persistenței infecției rujeolice. La acești bolnavi nu pot fi detectați anticorpi față de virusul rujeolic. Kempe a descris cazuri de vaccină progresivă și generalizată după inoculare de virus vaccinal la sugari cu paralizie imunologică specifică.

Boli imunodeficitare combinate

Displazia timică autozomal-recesivă. Dintre bolile imunodeficitare cu evoluție fatală face parte și displazia timică ereditară descrisă în anul 1950 de către Glanzman și Riniker. Este cunoscută sub mai multe denumiri: alimfoplazie timică, agammaglobulinemie de tip elvețian, alimfocitoză, limfocitoftizie esențială, aplazie limfoplasmocitară. Este o boală ereditară, cu transmitere autozomal-recesivă (autorii americani au descris o formă întîlnită numai la băieți: — displazia timică legată

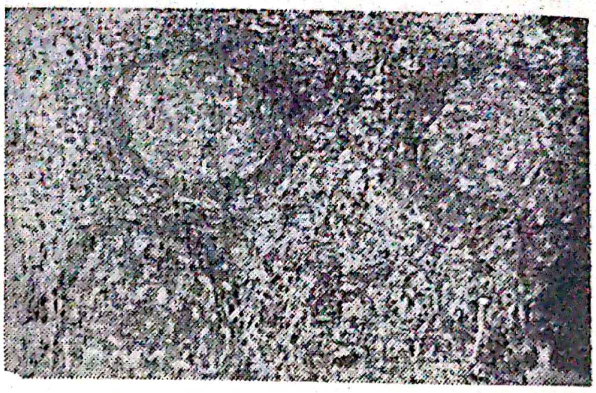


Fig. 150. Ganglion hiperimun.

de cromozomul X). Boala se caracterizează printr-un deficit imunitar global, care interesează atît compartimentul celular cît și compartimentul umoral. Există și o formă de displazie timică cu defect parțial al imunoglobulinelor iar Nezelof a descris displazia timică cu imunoglobuline normale. Debutul este notat în a 2-a — a 3-a lună de viață și, odată instalată, boala urmează un curs ireversibil spre moarte, care survine de regulă înainte de al 2-lea an de viață. Tabloul clinic este caracterizat prin oprirea aproape completă a creșterii și prin infecții recurente cu localizare predominant pulmonară și digestvă. Germenii cel mai frecvent întîlniți în coproculturi sînt din grupul Salmonella sau tipuri patogene de Esch. coli iar de infecțiile respiratorii sînt responsabili adesea *pseudomonas aeruginosa* și *pneumocystis carinii.* Micoza bucală intensă care persistă dincolo de perioada neonatală poate fi un semn precoce al bolii. Se mai observă erupții morbiliforme și complicații grave după vaccinări cu germeni vii (vaccină, BCG). Susceptibilitatea la infecții virale și fungice este la fel de ridicată ca și față de infecțiile microbiene și parazitare. Localizările obișnuite ale acestor infecții sînt pielea, aparatul respirator și tractul gastro-intestinal. În sînge, numărul limfocitelor este scăzut sub 1 000—2 000 mmc. Limfopenia este însă variabilă, de la cifre normale pînă la depleție profundă. Adesea, limfopenia nu apare decît în perioadele tardive ale bolii. Imunoglobulinele serice au un nivel foarte scăzut. Nu se detectează sinteza de anticorpi.

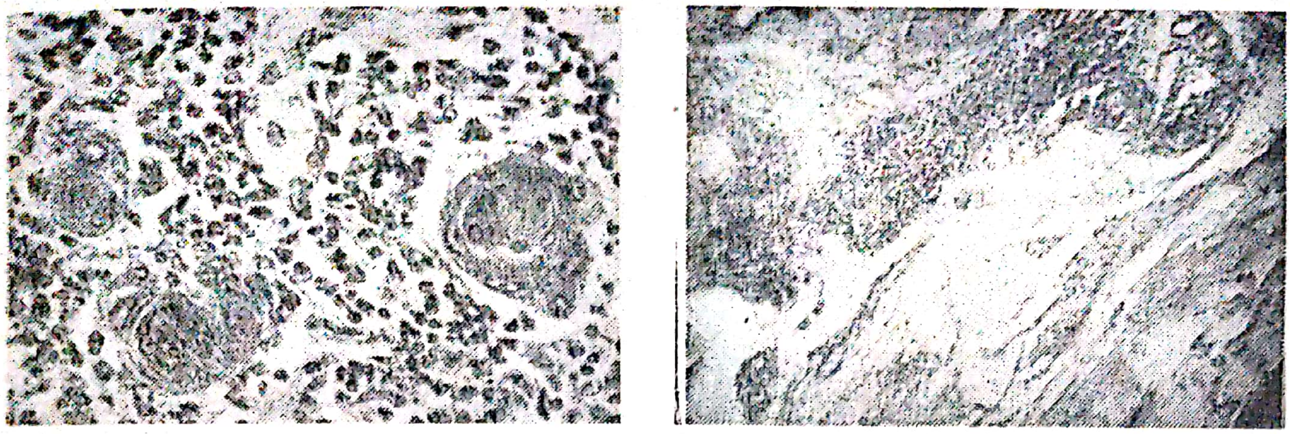


Fig. 151. A — Timus normal, corpusculi Hassal; B. — Displazie timică.

Nu se pot obține reacții de hipersensibilitate întîrziată. IDR la candidină și tuberculină rămîn negative chiar în prezența infecțiilor respective. Testul de transformare blastică a limfocitelor la Ph este scăzut sau nul. C_{1q} a fost găsit scăzut în unele cazuri. Sinteza de interferon este normală. În măduva osoasă se constată deficit de plasmocite, limfocite și limfoblaști. Leziunile anatomice sînt caracteristice. Ansamblul țesutului limfoid este atrofic. Ganglionii limfatici sînt absenți sau foarte mici și dificil de recunoscut. Ei sînt lipsiți de plasmocite și limfocite și de structură foliculară. În splină, amigdale, apendice, intestin poate lipsi țesutul limfoid. Nu se găsesc plasmocite. Timusul este foarte mic, atrofic, uneori cu greutatea sub 1 g și adesea aflat în poziție cervicală înaltă. El este lipsit de limfocite și de corpusculi Hassal, în aplazia completă. Displazia timică este trăsătura caracteristică a acestei entități morbide. Experimental, boala este reprodusă prin timectomie neonatală. Singurul tratament rațional și eficient pare să fie transplantul timusului și grefa de celule medulare, practicată fără rezultate satisfăcătoare la om.

Sindromul Wiskott-Aldrich este întîlnit exclusiv la băieți, avînd o transmitere recesivă legată de cromozomul X. Clinic se caracterizează prin eczemă, trombocitopenie, cu manifestări hemoragice și infecții recurente cu germeni gram pozitivi și negativi, virusuri și fungi. Otita medie supurată este o manifestare constantă. Boala debutează chiar din primele luni de viață. Evoluția infecțiilor este severă, ducînd la moarte, în general în primii doi ani de viață. Rareori copiii supraviețuiesc după vîrsta de 5—7 ani. Imunobiologic boala se caracterizează printr-o alterare progresivă. Frecvente sînt complicațiile infecțioase, cu predominență respiratorii: pneumonii, sinuzite, otite. Infecțiile respiratorii recurente și proliferările maligne limforeticulare duc la moarte în a 2-a sau a 3-a decadă a vieții. A fost pus în evidență un sindrom imunodeficitar caracterizat prin scăderea accentuată a IgA serică și secretorie la 70—80% din bolnavi și deficit al imunității celulare. Timusul este displazic sau hipoplazic, există depleție a ariilor paracorticale timodependente în ganglionii periferici. Reacțiile de hipersensibilitate întîrziată, rejecția allogrefelor și TTL la Ph sînt diminuate.

Boli ale imunității nespecifice celulare

(deficit al activității fagocitare a polinuclearelor neutrofile)

Neutropenia ciclică a copilului mic. Se cunosc două varietăți: o formă dominantă, compatibilă cu viața și o formă recesivă, rapid mortală. Această boală este caracterizată de neutropenie ciclică, a cărei perioadă este de minim 21 de zile. Clinic, se manifestă prin: otite, stomatite ulce-

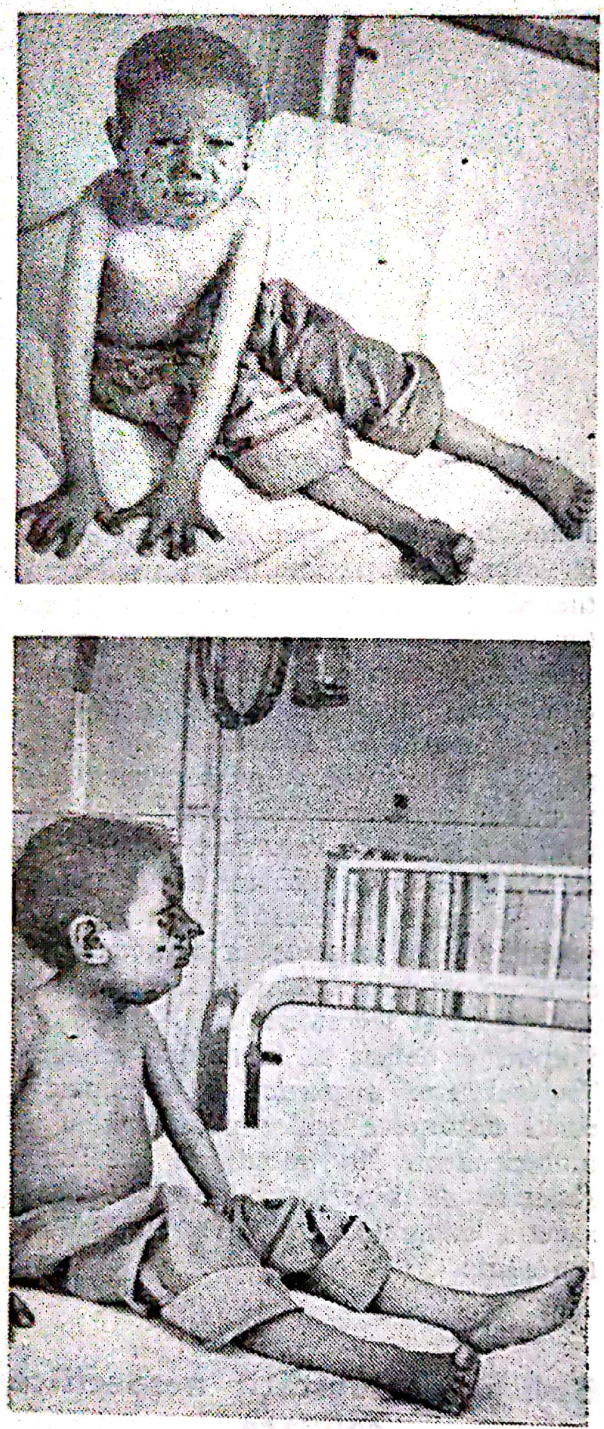


Fig. 152. A şi B — Boală granulomatoasă cronică. Aspectul general al bolnavului.

roase, enterite ulceroase. Măduva osoasă arată o oprire în maturaţie. Migrarea şi fagocitoza leucocitară sînt normale.

Sindromul Schwachmann este caracterizat de insuficienţa pancreatică legată de hipoplazia lipomatoasă a pancreasului şi pancitopenie (în cadrul căreia este mai accentuată neutropenia şi trombocitopenia).

Boala granulomatoasă cronică este o afecţiune rară dar nu excepţională. A mai fost numită granulomatoza fatală a copilăriei, granulomatoza cronică familială, disfagocitoza congenitală. Considerată iniţial ca o boală ereditară cu transmitere recesivă legată de cromozomul X, a fost descrisă ulterior şi la copiii de sex feminin. Poate avea caracter familial. Este o boală a copilăriei. Cel mai „vîrstnic" caz a fost raportat la o fată în vîrstă de 17 ani. Manifestările clinice apar din primele luni de viaţă, fiind marcate de infecţii recurente ale tegumentelor, ganglionilor (adenopatie subangulo-mandibulară şi latero-cervicală), care au aspect pseudo-tumoral, ficatului şi plămînilor, cu hepatosplenomegalie, nivel normal sau crescut al imunoglobulinelor şi evoluţie inexorabilă spre moarte în cîţiva ani; examenul anatomopatologic relevă prezenţa granuloamelor inflamatorii în majoritatea viscerelor. Infecţiile presistente sînt adesea cauzate de microbi cu virulenţă scăzută şi care sînt sensibili la antibioticele uzuale. Infecţiile recurente din cursul bolii sînt explicate prin incapacitatea granulocitelor neutrofile de a ucide bacteriile fagocitate. Imunitatea specifică, umorală şi celulară este normală ca şi activitatea complementului seric. Defectul este indus de o anomalie e membrană a lizozomilor, care explică tulburările metabolice constatate în cursul fagocitozei şi anume: capacitatea insuficientă a producerii de apă oxigenată şi a consumului de oxigen. Nici activitatea şuntului hexozelor monofosforice nu creşte (spre deosebire de leucocitele normale). Această cale a glicolizei face apel la NADH-oxidază; polinuclearele în boala granulomatoasă cronică au un deficit în NADH-oxidază sau o anomalie în „pasajul" acestei oxidaze de la granulaţii la vacuolă. Peroxidaza leucocitară este normală. Klebanoff şi White, care au descris sistemul bactericid din complexul peroxidază-apă oxigenată-substanţă oxidabilă, au arătat că leucocitele polinucleare ale bolnavilor sînt incapabile de a încorpora iod radioactiv în cursul fagocitozei stafilococilor şi a germenului *seratia marcescens*, dar îl încorporează normal atunci cînd fagocitează streptococii, bacilii lactici şi pneumococii (germeni care nu conţin catalaze şi sînt generatori de apă oxigenată). Datorită acestor proprietăţi, germenii respectivi sînt lizaţi de polinuclearele bolnave, contribuind la propria distrugere. Stafilococul, *seratia mercescens* etc., dimpotrivă, posedă o catalază care distruge apa oxigenată şi astfel se explică selecţia speciilor microbiene responsabile de infecţiile repetate. Suprainfecţia micotică (în special cu candida albicans) a dermatitei a fost frecvent raportată şi apare cu precădere la copiii trataţi intens cu antibiotice, pe perioade îndelungate. Insuficienta producţie de apă oxigenată a permis punerea la punct în anul 1968 a unui test specific de diagnostic, bazat pe incapacitatea polinuclearelor de a transforma NBT (nitroblautetrazolium) fagocitat de polinuclearele bolnave în formazan albastru. Nici un mijloc terapeutic nu este capabil să acţioneze asupra deficitului funcţional al polinuclearelor şi să frîneze evoluţia severă a bolii. Antibioticele ameliorează infecţiile şi supuraţiile, fără să ducă la o vindecare reală. De multe ori este necesar şi drenajul chirurgical al colecţiilor purulente.

Absenţa congenitală a mieloperoxidazelor din sistemul bactericid (peroxidază+apă oxigenată + o substanţă oxidabilă) se manifestă clinic ca şi boala granulomatoasă cronică.

Sindromul Job se caracterizează prin abcese stafilococice recurente dar testul cu NBT este normal.

Sindromul Chediak-Higashi este o boală rară, autozomal-recesivă, caracterizată prin prezenţa de granulaţii gigante în leucocitele polinucleare, susceptibilitate crescută la infecţii microbiene şi albinism parţial (decolorare a tegumentelor, părului şi ochilor, cu fotofobie). Piodermitele, pneumoniile, ulceraţiile mucoasei bucale şi febra recurentă sînt simptoame obişnuite ale bolii, alături de splenomegalie şi, mai rar, adenomegalie. Moartea survine de obicei înaintea adolescenţei, în timpul unei boli febrile terminale, caracterizată prin mărirea organelor reticuloendoteliale, anemie, neutropenie şi trombocitopenie. Răspunsul la stimularea antigenică prin anticorpi, migrarea şi fagocitoza polinuclearelor sînt normale. Studiile cu microscopul electronic au arătat că această afecţiune este o boală a lizozomilor a căror talie este excesivă şi au funcţiile insuficiente. Tulburările pigmentaţiei se pare că ţin de talia excesivă a melanozomilor.

Boli imunodeficitare ale ţesutului limfoid şi mieloid

Aleucia congenitală sau disgenezia reticulară realizează un deficit global, caracterizat atît prin alimfocitoză cît şi prin agranulocitoză. Nivelul sanguin sau medular al hematiilor, trombocitelor, hemocitoblaştilor, normoblaştilor şi megacariocitelor rămîn normale. Timusul este hipoplazic. Nu se cunoaşte nivelul sanguin al imunoglobulinelor. Este o boală ereditară foarte rară, care duce în cîteva zile la moarte. Este consecinţa unui blocaj al diferenţierii şi maturaţiei embriologice la nivelul celulei suşe reticulare.

Capitolul XVI

BOLI ALE SISTEMULUI NERVOS ȘI MUSCULAR

NEUROINFECȚII ACUTE

Encefalite acute

Sînt produse fie de invazia directă și distrugerea țesutului cerebral de către un agent *infecțios*[1], fie de o reacție *antigen-anticorp* în cursul unei infecții generale[2], fie de un *efect „toxic"* survenit în cursul unei boli infecțioase generale[3] (tabelul125).

TABELUL 125

Clasificarea encefalitelor acute

1. Encefalite infecțioase:
   a. Encefalite virale: enterovirusuri (ECHO, Coxsackie, poliomielitic); mixovirusuri (parotidită epidemică); alte virusuri *(herpes simplex*, coriomeningită limfocitară, rabie etc.);
   b. Encefalite infecțioase transmise de artropode;
   c. Encefalite determinate de alți agenți: *mycoplasma pneumoniae* (agent Eaton), toxoplasma etc.
2. Encefalite parainfecțioase:
   a. Reacții antigen-anticorp:
      — concomitentă sau consecutivă cu: rubeola, varicela, mononucleoza infecțioasă, herpes-zoster etc.
      — concomitentă vaccinărilor: antivariolică, antirabică, antipertussis etc.
   b. Reacție de tip „toxic": gripă, scarlatină, shigelloze, salmonelloze etc.

Etiologie. Sporadic, encefalita poate apărea în orice anotimp. Creșterea incidenței în lunile de vară se datorește enterovirusurilor (Coxsackie și ECHO; poliomielită la nevaccinați) și arbovirusurilor. Copiii cu aparat imun deficitar (prin medicație citotoxică, de exemplu) au risc crescut pentru encefalită. *Virusul herpetic* I și II poate fi cauză de encefalită sporadică. La nou-născuți și bătrîni determină o boală deosebit de gravă. *Virusul varicelos* este cauză posibilă de encefalită acută asociată cu boala primară. *Virusul citomegalic* poate produce infecția intrauterină a SNC; de cele mai multe ori leziunea cerebrală se evidențiază după mai mulți ani; virusul citomegalic se poate transforma în virus lent (în special în leucocite). *Virusul Epstein-Barr* este apt de a determina encefalită acută în cursul mononucleozei infecțioase; nu există dovezi că poate deveni virus lent. *Enterovirusurile* produc meningoencefalite cu gravitate variabilă (de la ușoare la severe); pot fi observate izbucniri epidemice la nou-născut. Meningoencefalita *urliană* poate surveni cu sau fără parotidită clinică evidentă. În *rujeolă* aproape 40% din bolnavi au semne electroencefalografice sugestive de tulburare neurologică chiar dacă lipsesc semne clinice de encefalită. Se apreciază în general că 2/3 din toate cazurile etichetate „encefalită" au o etiologie „complexă, necunoscută".

Patogenic, mecanismele variază în funcție de agent patogen și răspuns al gazdei. În general, virusurile encefalitelor pătrund și se multiplică în țesutul limfatic, determină viremie primară și, consecutiv, infectarea difuză a unor organe, urmată de viremie secundară. Aceasta este faza *extraneurologică* a bolii, cu manifestări sistemice. Invadarea SNC implică celulele nervoase şi endoteliul vascular şi are drept corespondent *encefalita acută clinică virală*. Multiplicarea virusului în celule se poate face rapid, determinînd distrugeri neuronale, sau lent, producînd leziuni histologice minime dar alterînd proteinele celulare. Multiplicarea în endoteliul vascular produce necroze sau proliferări, ocluzii, anoxie locală şi *edem* important. Ca urmare a agresiunii celulare se produc anticorpi anti-gazdă responsabili de „*encefalita postinfecţioasă*" soldată cu distrugeri ale celulelor infectate, ale celulelor normale şi ale mielinei.

---

[1] Virus multiplicat activ.

[2] Reacție a țesutului nervos la antigenul viral; așa-numita encefalită postinfecțioasă sau alergică.

[3] Este mai probabil că mai multe mecanisme (infecțios, alergic, toxic) intervin *concomitent*. Agresiunea virală directă se asociază cu distrugeri neuronale, iar răspunsul tisular se însoțește de demielinizare și distrugeri vasculare și perivasculare. Acestea din urmă tulbură circulația sanguină, inducînd semne și simptome corespunzătoare.

Semne şi simptome clinice. Perioada de incubaţie este variabilă: 7 zile sau mai puţin în unele arboviroze; pînă la 2—3 săptămîni în alte forme etiologice. De cele mai multe ori, manifestările iniţiale mimează o boală generală (febră, cefalee, ţipăt „ascuţit", greţuri, vărsături). Semnele de rinofaringită, frecvent prezente la debut sugerează o infecţie respiratorie acută. Ulterior boala evoluează cu cefalee intensă, iritabilitate, anorexie, greţuri, vărsături (edem cerebral!). În perioada de stare, tabloul clinic este dominat de tulburarea activităţii cortexului cerebral şi a stării de conştienţă, stupoare pînă la comă, convulsii sau numai „mişcări bizare". Redoarea cefei şi celelalte semne meningiene, traduc reacţia inflamatorie concomitentă a meningelor.[1] Mai pot fi consemnate semnul Babinski modificări ale reflexelor osteotendinoase, tremurături ale extremităţilor, tulburări senzoriale, pierderea controlului sfincterelor, izbucniri emoţionale nejustificate. Este caracteristică variabilitatea la intervale foarte scurte a simptomelor şi extinderea progresivă a *edemului cerebral*, producînd afectarea funcţiilor cerebrale în zone diferite. *Febra* este obişnuit foarte ridicată, de la debut (40—41°).

Principalul *examen paraclinic* este examinarea LCR. *Pleiocitoza* este moderată (obişnuit sub 100 elemente/mmc) şi variază foarte mult în legătură cu forma etiologică. *Glicorahia* este aproape constant normală sau uşor crescută, cu excepţia torulozei şi toxoplasmozei, în care este scăzută. Traseul EEG poate furniza date utile. *Testele serologice* şi/sau *culturile* sînt utile în unele forme. Trebuie efectuate examene virusologice din LCR, sînge, materii fecale, exsudat faringian. Există o gamă largă de manifestări clinice determinate de gravitatea implicării SNC, localizare, patogenitatea agentului cauzal şi mecanismele imuno-reactive. Unii bolnavi prezintă iniţial manifestări minore pentru a intra apoi în comă şi moarte bruscă. Alteori, bolnavii prezintă hipertermie şi convulsii, alternînd cu perioade de „claritate" dar se vindecă fără sechele sau cu sechele minore.

Tratament. Nu există proceduri specifice. Tratamentul iniţial va fi condus ca într-o meningită bacteriană cu agent necunoscut (inclusiv terapia „neţintită" cu antibiotice). Tratamentul patogenic şi/sau simptomatic vizează hipertensiunea craniană şi edemul cerebral, convulsiile, echilibrarea hidroelectrolitică şi acidobazică, controlul permeabilităţii şi dezobustruarea căilor respiratorii, profilaxia infecţiilor. *Hipertensiunea intracraniană* este influenţată favorabil de administrare la fiecare 4 ore a soluţiilor hipertone de glucoză şi/sau Manitol[2]. Doza de Manitol este de 1,5—2 g/kg corp din soluţia 10 sau 20% (injectare lentă, în 10—15 minute: are efect mai prelungit). Poate antrena mărirea diurezei, deshidratare şi tulburări hidroelectrolitice. *Convulsiile* se tratează cu fenobarbital 10 mg/kg corp/doză i.m., sau diazepam 0,2—0,3 mg/kg corp, i.m., sau difenilhidantoină 10 mg/kg corp. Dacă se foloseşte difenilhidantoina, doza de întreţinere este de 7—8 mg/kg corp zi.

---

[1] Redoarea cefii este mai puţin accentuată decît în meningita acută.

[2] Depleţia cu Furosemid 1—2 mg/kg corp i.v. este de asemenea utilă. Glicerolul 1,5 ml/kg corp diluat 1 : 2 şi administrat pe sondă gastrică este netoxic. Ureea sol. 30% i.v. lent este mai puţin folosită.

Controlul permeabilității și *dezobstruarea căilor respiratorii* se face prin metodele obișnuite de aspirație bucofaringiană sau traheobronșică. Dacă tehnicile uzuale nu sînt eficiente, se practică traheostomia sau intubația și se instituie ventilația artificială asistată. *Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică* se realizează prin perfuzie endovenoasă continuă, ținîndu-se seama de determinările de laborator (v. Toxicoza de exsicație). *Monitorizarea* este o metodă de control modernă și eficace. *Infecțiile secundare* vor fi prevenite printr-o igienă corporală strictă și prin izolarea bolnavului. *Alimentația* se administrează parenteral în primele zile (comă!) sau pe sondă gastrică, pînă la reapariția conștienței. *Corticoterapia*, deși discutabilă produce unele ameliorări. Se administrează inițial, hemisuccinat de hidrocortizon 100—200 mg/doză o singură dată, după care se prescrie o doză de 5—8 mg/kg corp/zi; ulterior se continuă cu prednison 2—3 mg/kg corp/zi, oral, sau dexametazonă 0,5 mg/kg corp/zi [1].

Prognosticul este rezervat și nu depinde în toate cazurile de gravitatea simptomatologiei neurologice („atingeri“ minore ale sistemului nervos central se pot agrava progresiv, în timp ce tulburări severe pot evolua către o vindecare completă). Pot rămîne tulburări neurologice reziduale, sechelare (paralizii), tulburări psihointelectuale sau senzoriale (vizuale, auditive), precum și tulburări epileptice. Cu cît copilul este mai mic, cu atît boala este mai severă și sechelele mai importante.

Meningite bacteriene

Pot fi produse de germeni diverși: meningococ (cel mai frecvent, grupa B) [2], pneumococ, streptococ, stafilococ, *Haemophilus influenzae* [3], germeni gram-negativi *(Esch. coli, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter aerogenes, Proteus morgani)*, *Klebsiella* (b. Friedländer), *Listeria monocytogenes*, bacilul Koch etc. La *nou-născut* se întîlnesc mai frecvent meningite cu stafilococ auriu, coliformi, salmonelle, *Klebsiella*, *Proteus*, enterococi și *Pseudomonas*.

Semnele și simptomele clinice cuprind: *semnele meningiene* (redoarea cefii [4], semnele Kernig și Brudzinski, inabilitatea de a sta normal, opistotonusul, la copilul mare); *hipertensiunea intracraniană* (bombarea fontanelei anterioare, la sugar; cefalee intermitentă, la copilul mare; vărsături „cerebrale“, fără efort, în jet; zgomot „de oală spartă“ la percuția craniului, tulburări oculare; puls rar, respirație neregulată); *tulburări senzoriale* (de la letargie la comă) și *convulsii* [5] (mai frecvente la sugar; obișnuit, generalizate). Cefaleea lipsește pînă la vîrsta de 2 ani. Ataxia este prezentă după vîrsta de 2 ani. Tremurăturile sînt comune la nou-născut și sugar. *Febra* poate fi mare de la debut sau este moderată (debutul este brusc în unele forme etiologice, insidios în altele); la nou-născut și sugar febra poate lipsi. *Starea de șoc* survine în cursul evoluției formelor severe. *Dificultățile în alimentare*, vărsăturile, iritabilitatea și țipătul sînt manifestări comune la vîrstele mici. *Diareea* și deshidratarea acută sînt comune la nou-născut și sugarul mic, simulînd toxicoza de exsicație; la copilul

---

[1] Administrarea de pirimidin-nucleozide (Citozin-arabinozid. Adenin-arabinozid) nu a fost concludentă. Interferonul poate opri evoluția unor infecții virale. Există substanțe inductoare astfel ca acidul poliinozinic și policitidilic.

[2] La sugar și copil.

[3] Cauză de meningită la vîrsta de 2—3 luni pînă la 5 ani. Nu se semnalează la nou-născut; rar după 5 ani.

[4] Lipsește sau este foarte tardivă la nou-născut. este tardivă pînă la vîrsta de 2 ani; este comună și precoce după vîrsta de 2 ani.

[5] Survin precoce la nou-născut și sugar; sînt tardive după vîrsta de 2 ani.

TABELUL 126

Meningita purulentă: particularități clinice legate de vîrstă

	Nou-născut	Sugar	Peste 2 ani
Temperatură	N ↑ sau ↓	↑	↑
Manifestări neurologice			
Cefalee			+
Redoarea cefei	Foarte tardiv	Tardiv	+
Convulsii	Precoce	Precoce	Tardiv
Bombarea fontanelei	+/—	+	
Toropeală	+	+	+
Tremurături	+	+	
Ataxie			Precoce
Tulburări respiratorii precoce			
Respirație neregulată	+		
Cianoză	+		
Manifestări digestive			
Vărsături	+	+	+
Diaree	+	+/—	
Constipație			+
Icter	+		
Exsicoză	+/—	—/+	

mare poate exista constipație. Tulburările *respiratorii* (respirație rară și/sau neregulată, cianoză) se semnalează la nou-născut. De asemenea la nou-născut se notează hipotensiune și/sau tulburări ale pulsului. Dintre manifestările clinice mai pot fi menționate creșterea circumferinței craniului la vîrstele mici, paralizii ale nervilor cranieni și, în unele forme, prezența peteșiilor. Trebuie în special notat caracterul insidios al meningitei la nou-născut și aspectul estompat sau necaracteristic al manifestărilor clinice la această vîrstă: schimbarea de comportament (nou-născutului „nu-i merge bine"), scăderea tonusului, țipătul slab, dificultățile la supt, vărsăturile și diareea, hipo- sau hipertermia. Colapsul și convulsiile sînt manifestări posibile. *În multe împrejurări, diagnosticul de meningită purulentă la nou-născut se face postmortem.* La sugar, și, în special, la copilul mare debutul este adesea precedat de infecții respiratorii sau tulburări gastro-intestinale care durează cîteva zile. Frecvent, *convulsiile* reprezintă modul de debut. În formele fulminante, nici un simptom nu precede boala, hipertermia, starea de șoc și *purpura* fiind prezente la debut. Bombarea fontanelei, la sugar, și edemul papilar (la examenul fundului de ochi), după închiderea suturilor, marchează hipertensiunea intracraniană. Nu se va omite că *un tratament prealabil cu antibiotice poate masca simptomatologia meningitei bacteriene* la orice vîrstă.

Modificările lichidiene (LCR) sînt caracteristice[1]. Cu excepția tuberculozei, leptospirozei, brucelozei şi sifilisului meningitele produse de agenţi microbieni au LCR opalescent sau tulbure. Se practică reacţia Pandy (pozitivă), numărătoarea elementelor (sute-mii), formula celulară după centrifugare (polinucleoză) şi examenele biochimice cantitative (proteinorahie crescută, glicorahie scăzută). Tehnicile de studiu în imunofluorescenţă nu sînt de uz curent. *Culturile* din LCR şi sînge se fac atît aerobiotic, cît şi anaerobiotic. Uneori, germenele creşte în sînge în timp ce LCR rămîne steril [1].

---

[1] Puncția lombară va fi efectuată la toți nou-născuții cu boală nediagnosticată și la toții copiii. de orice vîrstă. cu convulsii febrile. Este singura metodă pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. În cazuri suspecte se vor face puncții lombare repetate.

Alte examene: lacticdehidrogenaza crescută peste 30 u.i. la litru; Hb scăzută; modificări electrolitice şi acidobazice.

Complicaţii: hidrocefalie (în special la nou-născut), serom sau hematom subdural (sub vîrsta de 2 ani), paralizii reziduale, întîrziere mintală, epilepsie focală, sechele psihice. Persistenţa febrei poate fi interpretată drept complicaţie (abces cerebral, tromboza sinusului lateral, mastoidită, septicemie) sau reacţie adversă la medicamente. La *nou-născut*, meningitele cu germeni gram negativi se cronicizează deseori şi lasă sechele importante.

Forme etiologice. **Meningita meningococică,** cu caracter endemic sau epidemic se prezintă în general cu simptomatologia descrisă. Debutul este însă, aproape în mod constant, brusc (după o incubaţie de 2—7 zile), cu febră (39—40°C), *rash* peteşial sau purpuric, herpes labial, fotofobie, modificarea stării generale, uneori convulsii. Există şi forme fulminante de *meningococcemie* fără implicarea semnificativă a sistemului nervos central, manifestate cu: peteşii, *rash* morbiliform sau purpură, colaps cardiovascular, absenţa reacţiei meningeale (sindrom Watherhouse-Friederichsen). *Paraclinic*, LCR este purulent (2 000—15 000 elemente/mm^3). Germenele poate fi pus în evidenţă pe lamă în LCR, în polimorfonuclearele din sîngele periferic, sau prin puncţionarea centrului unei peteşii. În sindromul Waterhouse, pleiocitoza este discretă (sub 20 de elemente/mm^3). Leucocitoza sanguină este mare în forma meningeană şi normală sau scăzută în forma „fără meningită" (sub 10 000 elemente/mm^3). VSH este crescută (în meningococcemie este normală; sub 10 mm/oră). De obicei, hemocultura este pozitivă în ambele forme. *Complicaţiile* sînt variate: artrită, conjunctivă, miocardită toxică, leziuni trombotice (în sindromul CDI).

Diagnosticul diferenţial se face cu meningitele virale, meningita fungică, tumori şi abcese cerebrale, meningism (în pneumonie, de exemplu).

Evoluţia şi prognosticul sînt bune cu excepţia formelor fulminante (sindrom Waterhouse-Friederichsen), în care predomină manifestările hemoragice cu purpură generalizată (inclusiv hemoragii în suprarenală) şi, în care, şocul endotoxinic evoluează rău (trebuie depăşite primele 24 de ore, în care viaţa este periclitată în cel mai înalt grad).

Profilaxia vizează contactul familial. Medicamentos, se poate realiza o profilaxie eficientă la contacţi, cu sulfadiazină 0,5 g de 2 ori pe zi, 2 zile (la copilul mare şi adultul purtător) sau cu Septrin (Biseptol). Pentru germenii rezistenţi se foloseşte rifampicină 10—20 mg/kg corp/ (maximum 600 mg), o singură dată.

Tratamentul [2] constă din măsuri specifice antimicrobiene: penicilină G 300 000 u/kg corp/zi, i.m., asociată cu sulfadiazină sau — mai bine — cu Septrin în doze uzuale (în caz de alergie la penicilină, la copiii peste 2 ani, se poate folosi o tetraciclină 0,04 g/kg corp/zi). Terapia antibiotică se continuă 10 zile[1]. În formele fulminante este preferată ampicilina 200 mg/kg corp/zi, i.v., divizată în 4 doze şi administrată la 6 ore. În formele comune se asociază tratamentul simptomatic obişnuit (piramidon, fenobarbital, vitamine etc.) şi tratamentul complicaţiilor (artrită: puncţii pentru calmarea durerii; conjunctivită: prişniţe, colir cu sulfacetamidă sau Proculin; miocardită toxică cu iminenţă de insuficienţă cardiacă: tonicardiace). Şocul endotoxinic necesită o terapie foarte energică. Se va institui de urgenţă perfuzia endovenoasă. Se începe cu un *plasmaexpander* (Dextran, Rheomacrodex etc.) 10 ml/kg corp. Unii autori, cu toate riscurile epidemiologice, preferă în primele 12 ore plasmă umană 40—70 ml/kg corp (!). În caz de anemie cu Hb sub 7 g/dl se administrează sînge izogrup, pînă la 30 ml/kg corp. Hemisuccinatul de hidrocortizon se administrează în doză de 30—50 mg/kg corp (!), i.v., repetat la 30 de minute pînă la ameliorarea clinică, după care administrarea se face la 12 ore. Rezultate bune se obţin cu hemisuccinat de metilprednisolon 2—4 mg/kg corp. Heparina sodică 100 u. (1 mg/kg corp/doză), la fiecare 4 ore, i.v., reprezintă a treia procedură terapeutică de urgenţă (creşterea numărului de trombocite atestă eficienţa acestui tratament). Dacă nu s-a reuşit deşocarea, se adaugă în tratament izoproterenol sau fenoxibenzamină în perfuzie. Prelungirea stării de şoc indică intubaţie traheală şi ventilaţie asistată, iniţial, cu oxigen pur (100%). În timpul terapiei se controlează presiunea venoasă centrală; cînd atinge sau depăşeşte 6 cm H_2O, trebuie reduse cantitatea şi ritmul perfuziei pentru a se preveni supraîncărcarea. Digoxina în doză de încărcare rapidă este utilă atîta timp cît tensiunea arterială se menţine scăzută, iar P.V.C. este crescută. Tratamentul energic al şocului endotoxinic meningococic poate antrena următoarele efecte negative: hipoglicemie (prin doze masive de cortizon), hiperaldosteronism secundar (se corectează cu aldactonă 10 mg/kg corp/zi, în 2 doze i.v.), hemoragie prin supradozarea heparinei, edem pulmonar acut sau edeme subcutanate prin supradozarea lichidelor administrate venos, tromboze periferice pînă la gangrena unei extremităţi, provocate de prezenţa cateterului (sînt prevenite de heparină), convulsii (prin inexactitatea calculării aportului de electroliţi). Pentru prevenirea convulsiilor se recomandă administrarea sistemică a barbituricelor în doze mici sau medii. Durata terapiei intensive este apreciată la 7 zile dar, chiar în caz de succes, revenirea la normal durează mai multe săptămîni.

---

[1] În meningita meningococică frotiurile efectuate din peteşii permit identificarea germenelui.

[2] Menţionăm, valabil pentru toate formele, că tratamentul antimicrobian va fi iniţiat imediat după recoltarea LCR şi înainte de identificarea germenului. La copii şi sugari se va face — pînă la identificare — tratament cu Ampicilină 300 mg/kg corp/zi i.v. în 6 doze divizate, la 4 ore interval (la nou-născut este necesară asocierea Ampicilină 200—300 mg/kg corp/zi i.v. în 4—6 doze divizate cu Kanamicină 15 mg/kg corp/zi i.m. în două doze divizate sau Gentamicină 7 mg/kg corp/zi i.v. sau i.m. în 4—5 doze divizate. Aceleaşi recomandări şi la alte vîrste, în formele severe.

Meningita pneumococică se caracterizează *clinic* prin: anamneză sugestivă de infecţie acută a căilor respiratorii superioare, otită medie, sinuzită sau pneumonie recent semnalate; debut mai puţin brusc decît în meningita meningococică; erupţie cutanată foarte rară. Lichidul cefalorahidian este de asemenea purulent şi depune foarte multă fibrină, favorizînd producerea complicaţiilor mecanice. În sedimentul din LCR sînt puşi în evidenţă pe lamă coci gram pozitivi în „diplo“. În rest, simptomatologia este similară formei precedente, cloazonări.

Complicaţii: otită medie supurată, sinuzită, pleurezie purulentă, pericardită, peritonită, artrită, cloazonări.

Tratamentul are ca trăsătură particulară necesitatea administrării unor doze superioare de penicilină G, de ordinul a cîte 1/2—1 mil. u.i., i.m., la fiecare 3 ore (4—8 mil. u/zi, în funcţie de vîrstă)[2], timp de 10—14 zile (în cazuri severe penicilina se administrează în perfuzie venoasă). Se recomandă, de asemenea, în aceste forme, introducerea i.r. a penicilinei, 5—10 000 u./zi. şi asocierea i.m. sau i.v. (în perfuzie) a unui antibiotic cu spectru larg.

---

[1] Încetarea tratamentului este decisă după următoarele criterii: afebrilitate timp de 5 zile, pleiocitoză lichidiană sub 30 elemente/mmc (fără polimorfonucleare), revenirea la normal a glicorahiei şi proteinorahiei, starea clinică a bolnavului. Uneori tratamentul trebuie prelungit 3—4 săptămîni (mai rar în formele meningococice, mai frecvent în alte forme).

[2] Sau 500 000 u/kg corp/zi în 4—6 doze divizate.

Meningita tuberculoasă este o meningită *bacteriană* cu *lichid clar*. După un prodrom necaracteristic (apatie sau iritabilitate, mici accese febrile vesperale, anorexie, vărsături), boala debutează insidios şi, dacă nu este tratată, evoluează în 3 săptămîni cu sfîrşit letal. La sugar şi copilul mic simptomele sînt necaracteristice şi evoluţia este gravă. Semnele meningeale pot lipsi (meningită cu „ceafă moale"). Paraliziile nervilor cranieni pot surveni tardiv. Decelarea concomitentă a primoinfecţiei tuberculoase gangliopulmonare sau a granuliei, precum şi debutul cu convulsii, uşurează stabilirea diagnosticului (prezenţa convulsiilor impune practicarea puncţiei lombare). Lichidul cefalo-rahidian este clar, incolor, ca „apa de stîncă", hipertensiv. Depune văl de fibrină. Pleiocitoza (hipercitoza) este constantă, dar moderată (100—300 elemente/mm^3, cu limfocitoză 95%). Albuminorahia este precoce (1—3 g/l); reacţia Pandy este pozitivă de la debut. Glicorahia este constant scăzută (în jur de 0,3 g/l); clorurile sînt de asemenea scăzute: 5—6 g/l. Bacilul Koch este pus în evidenţă în 60—80% din cazuri. La examenul fundului de ochi se deceleazã leziuni coroidiene şi papilare (hiperemie, edem şi stază, pînă la atrofie optică albă, cu cecitate definitivă).

Tratamentul este antimicrobian, specific: *Hidrazidă* (Izoniazidă) 10—15 mg/kg corp/zi (pînă la 20 mg/kg corp/zi la sugari!), pe cale orală, în 1—2 doze (cu excepţia prezenţei comei şi vărsăturilor incoercibile, în care se foloseşte soluţia 2,5%, i.m., în aceeaşi doză). Intrarahidian se administrează rareori, în scopul atingerii rapide a unei concentraţii mari, în doză de 10 mg/zi. Durata tratamentului cu HIN, oral, este de 2 ani. *Streptomicina-sulfat* se administrează în doză de 25—30 mg/kg corp/zi, i.m., în 2 doze, timp de 3—6 luni şi 10 mg/zi, i. r., pe o perioadă cît mai scurtă. După 3 luni de asociere hidrazidă-streptomicină sau de la început se asociază şi *Etionamida* în doză de 20—25 mg/kg corp/zi, oral sau în perfuzie venoasă. În cazuri severe este indicată asocierea HIN cu *Etambutol hidrocloric* 15—25 mg/kg corp/zi, timp de 2 luni, sau/şi cu *Rifampicină* (Rifadin) 10—15 mg/kg. corp/zi. *Corticoterapia* se recomandă în perioada iniţială a bolii: Prednison 1—2 mg/kg corp/zi, timp de 4—6 săptămîni, cu scădere treptată după 2—3 săptămîni (v. şi tabelul 127).

TABELUL 127

Medicamente folosite în meningita tuberculoasă

Medicament	Doză-zi	Doză maximă/zi	Prize/zi	Durată
Izoniazid	20 mg/kg	500 mg	1—2	12 luni sau mai mult
PAS	200 mg/kg	12 g	3—4	12 luni sau mai mult
Streptomicină	20—40 mg/kg	1 g	1 (în unele cazuri: 2)	Încă o lună după răspuns satisfăcător)
Prednison	1 mg/kg	60 mg	4	6—12 săptămîni

Meningita cu H. influenzae (b. Pfeiffer) survine de obicei după vîrsta de 2—3 luni şi înainte de vîrsta de 2 ani, cu incidenţă maximă la 6—9—12 luni. Este rară după 5 ani şi aproape necunoscută după 10 ani. Înregistrează un vîrf sezonier în lunile noiembrie-ianuarie. Are caracter endemic (uneori, epidemic). Poate fi precedată de infecţii respiratorii şi/sau otită medie. Debutul clinic poate fi insidios sau brusc. La sugar, debutul este uneori precedat de febră neexplicată, dificultăţi în alimentaţie, agitaţie sau ţipăt strident; în cîteva ore de la debut se poate instala coma. În LCR pot fi puşi în evidenţă cocobacili încapsulaţi, polimorfi, în diplo sau în lanțuri. Scăderea importantă a concentrației glucozei în LCR depune mărturie asupra severității bolii. Hemocultura, precum și culturile din nas și faringe sînt frecvent pozitive. Boala se complică frecvent cu revărsate subdurale (terapie inițială temporizată sau inadecvată). Antibioticul electiv este Ampicilina 300 mg/kg corp/zi, minimum 10 zile. Au fost raportate rezultate bune și cu următoarele asocieri: streptomicină + sulfamide (sau Septrin) 5 zile, apoi cloramfenicol încă 10–14 zile; streptomicină + sulfamide (sau Septrin) + cloramfenicol, 5 zile, continuîndu-se apoi numai cu cloramfenicol. Seromul subdural infectat va fi puncționat și evacuat; va fi tratată eventuala otită medie. Rata mortalității este de 2–18% în funcție de precocitatea diagnosticului și acuratețea tratamentului.

Meningita cu E. coli survine la nou-născut, avînd de obicei origine maternă sau la copii cu fistulă sacrată. Se tratează cu Gentamicină asociată cu cefalosporină sau Colistin cu ampicilină; este o formă severă de meningită.

Meningita cu Proteus survine de asemenea la nou-născut, realizînd o boală severă, cu piocefalie frecventă. Se tratează cu gentamicină asociată cu carbenicilină sau acid nalidixic.

Meningita cu Klebsiella este de asemenea o formă gravă. Tratamentul cu cefalosporină este considerat electiv. Au fost raportate rezultate bune cu sulfamide asociate cu streptomicină, colimicină asociată cu acid nalidixic, gentamicină cu acid nalidixic sau ampicilină cu gentamicină.

Meningita cu piocianic este foarte gravă, infecția avînd ca punct de plecare leziuni cutanate gangrenoase sau meningomielocelul infectat. Germene ubicvitar în apă, *pseudomonas* poate deveni cauză importantă de infecții în maternități și spitale de copii, în special la prematuri și copii handicapați. Boala este favorizată de deficite imune preexistente (congenitale sau dobîndite prin tratament imunosupresiv sau de alte infecții precedente, tratate intensiv cu antibiotice). O sursă de infecție pot fi echipamentele de umidificare a oxigenului sau de intubație. Boala este greu de controlat terapeutic. Se folosesc Polimixina B 1,5–2,5 mg/kg corp la 12 ore i.m. și 1 mg/zi i.v. sau colimicină (Colistin) 2–4 mg/kg corp la 12 ore i. m. sau în perfuzie. Se fac de asemenea asocieri colimicină-gentamicină sau carbenicilină-gentamicină.

Prognosticul meningitelor bacteriene depinde de agentul cauzal, vîrsta bolnavului, forma clinică, precocitatea diagnosticului și tratamentului, complicații. Este mai sever la nou-născut. Dacă infecția se produce intrauterin, mortalitatea atinge 65–75%. Dintre supraviețuitori mulți rămîn cu sechele importante (surditate, orbire, hidrocefalie, alte tulburări neurologice).

CONVULSIILE

Sînt manifestări neurologice obișnuite la sugar și copilul mic[1], determinate de o mare varietate de cauze. De cele mai multe ori cauzele sînt multiple, asociate sau neclare. Țin de activitatea subită, violentă și dezordonată a neuronilor cerebrali. Sînt esențiale pentru diagnostic: debutul brusc și caracterul paroxistic dar tranzitoriu al alterării funcției cerebrale. Antecedentele familiale de convulsii sînt prezente în pînă la 30% din cazuri. EEG este frecvent anormală. „Fenomenele" convulsive au fost definite de H. Jackson ca „descărcări", definirea fiind amplu confirmată de studiile ulterioare de fiziologie nervoasă. Descărcările pot fi bilaterale și extensive *(convulsii generalizate)* sau *localizate* (antrenează o mare varietate de manifestări, depinzînd de funcțiile ariei cerebrale implicate). Pot surveni la orice nivel al sistemului nervos: *cortical; subcortical* (convulsii tonice); la nivelul *neuronilor autonomi* (ticuri oculogire sau respiratorii, în encefalita epidemică); *medular* (anumite tipuri de mioclonii); *periferic* (fenomene diverse, inclusiv nevralgia trigeminală).

---

[1] Se apreciază că 5—10% din copii au una sau mai multe crize convulsive pînă la 15 ani.

Convulsiile pot fi *clasificate* în: acute, ocazionale sau nerecidivante (nerecurente)[1] și cronice sau recidivante (epilepsie)[2].

Etiologie. Incidența convulsiilor este maximă în primii ani de viață. S-au făcut cercetări pentru precizarea rolului factorilor *ereditari*. În unele familii a fost demonstrat un factor constituțional marcat de disritmia EEG detectabilă și la persoanele sănătoase din aceeași familie. La părinții copiilor cu convulsii febrile, convulsiile au fost prezente de 2—10 ori mai frecvent decît la părinții copiilor fără convulsii febrile. La frații copiilor cu convulsii febrile, incidența convulsiilor este de 2—3 ori mai mare; totodată, frații copiilor cu convulsii febrile sînt mai expuși la convulsii febrile decît la epilepsie, în timp ce frații copiilor cu epilepsie sînt tot atît de expuși la convulsii febrile ca și la epilepsie. La gemenii monoovulari concordanța apariției convulsiilor febrile este de 80%. La unii gemeni monoovulari convulsiile au survenit la ambii copii după un interval de cîteva minute. Toate aceste date pledează pentru legarea *predispoziției* la convulsii febrile de o genă dominantă cu manifestare incompletă.

Manifestare clinică. Există forme *tipice* de *convulsii generalizate* de tip „grand mal“, zgomotoase, ușor de diagnosticat prin observație directă sau prin anamneză. Ele apar la orice vîrstă și se caracterizează prin debutul brusc, adesea fără strigăt inițial sau aură, cu „plafonarea“ ochilor, pierderea conștienței și contractură *tonică* generalizată, cu paloare. După cîteva minute urmează faza *clonică*, cu cianoză accentuată și „spume la gură“. Criza se termină fie spontan, fie ca urmare a administrării anticonvulsivantelor, printr-o rezoluție musculară completă (uneori cu modificări respiratorii și vasomotorii), fiind urmată inconstant de somn profund. În aproximativ 15% din cazuri există incontinență de urină sau fecale. Se notează starea confuzională postictală. *EEG:* vîrfuri supravoltate simetrice, bilateral sincrone; vîrfuri-unde. Sub vîrsta de 4 ani, traseul este adesea normal. Pot fi determinate de infecții, tulburări metabolice, traumatisme, intoxicații, leziuni degenerative, tumori cerebrale etc. sau sînt manifestări ale epilepsiei esențiale. *Convulsiile „febrile“* sînt, obișnuit, convulsii generalizate, de tip „grand mal“ cu durată de mai puțin de 15 minute; rareori, la debut sînt focale; pot duce la *status epilepticus*. Au drept cauză o boală febrilă neneurologică (febră 39—40° sau mai ridicată). Există frecvent anamneză familială de convulsii febrile. Interictal, EEG este normală, mai ales dacă este efectuată după 8—10 zile de la criză. Practicarea puncției lombare este necesară în caz de convulsii febrile, la sugar sau ori de cîte ori este suspectată meningita.

Formele atipice pot fi incomplete, reducîndu-se fie la faza tonică, fie la cea clonică. Forma incompletă de tip *Bravais-Jackson* este rară și greu de evidențiat la sugar. Aura, chiar cînd există, nu este ușor de identificat. Pierderea conștienței lipseşte şi totul se reduce la cîteva secuse musculare izolate. În unele cazuri, criza constă dintr-o *redoare tonică bruscă* sau o secusă parcelară a ochilor, mîinilor sau degetelor, care poate scăpa atenţiei anturajului, mai ales dacă sugarul este înfăşat. Alteori, totul se reduce la o simplă *modificare a tonusului muscular*. *Convulsiile focale* (motorii/senzoriale/jacksoniene)apar la orice vîrstă şi pot interesa oricare parte a corpului; pot ieşi din modelele fixate şi devin generalizate. La copil, focarul epileptogen se modifică adesea, modificîndu-se concomitent şi manifestările epileptice. Sînt adesea secundare traumatismului obstetrical, proceselor inflamatorii, accidentelor vasculare, meningoencefalitei. Dacă apar deficite neurologice noi sau progresive este verosimilă existenţa unei leziuni structurale (de exemplu, tumoră). EEG se înscriu vîrfuri focale sau unde lente în regiunea corticală respectivă. Uneori traseele sînt difuz anormale sau chiar normale. Dacă convulsiile sînt dificil de controlat sau apar deficite progresive sînt necesare investigaţii de neurodiagnostic.

---

[1] Se includ *convulsiile neonatale:* metabolice (hipoglicemie tranzitorie sau persistentă, hipocalcemie precoce sau tardivă, hipomangneziemie, piridoxinodependență sau piridoxinodeficiență, hipo- și hipernatriemie, aminoacidurii), infecțioase (septicemie, meningită bacteriană acută, encefalită herpetică, citomegalică, toxoplasmică) anoxice, sau prin hemoragie intracraniană; *convulsiile „febrile“; convulsiile metabolice* (hipocalcemie, hipo- sau hipernatriemie, hipoglicemie, hiperpotasemie, hipopiridoxinemie, hiperazotemie, hipovitaminoză A); *convulsiile „afective“ și/sau respiratorii:* spasmul hohotului de plîns, convulsii anoxice, convulsii hiperoxice; *convulsiile toxice* (intoxicații cu organofosforice, HIN, alcool, analeptice); *convulsiile organice:* meningite acute (bacteriene sau virale), encefalite acute, abces cerebral, tromboflebite cerebrale, encefalopatii traumatice, encefalopatii (paralizii) cronice neprogresive, malformații cerebrale și/sau vasculare.

[2] Se includ: epilepsia idiopatică sau esențială și epilepsia organică sau simptomatică.

Spasmul în flexie (spasmul infantil sau sindromul West) este un tip rar de convulsie atipică. Apare între vîrsta de 5 luni şi 2 ani, mai frecvent pînă la 18 luni, ocazional pînă la 4 ani. Este o formă particulară de epilepsie a sugarului şi copilului mic. La EEG apare aspectul de hipsaritmie constînd din asocierea de vîrfuri — unde generalizate, asincrone, de amplitudine mare (100 µV), cu unde lente şi cu vîrfuri rapide sau lente, elementele anormale înlocuind ritmul fiziologic de fond. Paternul de unde lente supravoltate şi vîrfuri întîmplătoare, în toate derivaţiile este prezent în 90% din cazuri. Normalizarea traseelor se corelează obişnuit cu reducerea crizelor, dar nu favorizează prognosticul dezvoltării mintale. Pentru diagnosticul etiologic mai sînt utile: radiografia craniului, fundul de ochi, examene pentru toxoplasmă, rubeolă, citomegalie, herpes şi sifilis etc. Cauzele posibile ale spasmului infantil sînt: leziuni cerebrale pre- sau perinatale şi malformaţii (aproximativ 1/3 din cazuri); leziuni (tulburări) biochimice, infecţioase şi degenerative (1/3 din cazuri); deficienţa de piridoxină, aminoacidurii, scleroză tuberoasă (5—10%), boli inflamatorii cronice, toxoplasmoza (în cazuri cu debut precoce); cauze necunoscute. Clinic, din poziţia de decubit dorsal copilul se îndoaie violent pe partea ventrală, flectînd puternic capul şi contractînd membrele superioare în flexie şi adducţie. Mai puţin frecvent survine după aceea şi un al doilea timp, în care membrele sînt antrenate în extensie şi abducţie, ca în al doilea timp al reflexului Moro. Prognosticul este rezervat: 20% din bolnavi mor înainte de 3 ani şi 80% din supravieţuitori rămîn encefalopaţi.

Convulsiile akinetice pseudosincopale sînt pierderi brusce ale tonusului, fără secuse sau contracturi, ci numai cu paloare, cianoză, „moliciune“ şi inerţie totală. Se confundă cu sincopa. *Sindromul Lennox-Gastaut; „petit mal variant“; convulsii mioclonice şi akinetice.* Apar la orice vîrstă în copilărie, de obicei la 2—6 ani. Se manifestă prin contracţia violentă a uneia sau a mai multor grupe musculare, unic sau neregulat recurent. Bolnavul poate fi aruncat anterior sau pe spate. Obişnuit nu există pierderea conştienţei sau aceasta este de scurtă durată. Jumătate din bolnavi au şi convulsii generalizate. EEG: aspect de „petit mal variant“ (complexe atipice de vîrfuri-undă şi frecvente bufeuri de vîrfuri supravoltate generalizate). Etiologic sînt incriminate cauze multiple care antrenează leziuni neuronale difuze: anamneză de spasm infantil; leziuni cerebrale pre- sau perinatale; meningoencefalite virale, panencefalită sclerozantă subacută; boli degenerative ale SNC; anomalii structurale cerebrale (de exemplu, porencefalia). Ca examene paraclinice sînt necesare: testarea titrului anticorpilor pentru rujeolă şi nivelul IgG în LCR; conducerea nervoasă; arilsulfataza A în urină; biopsia cutanată pentru studii enzimatice; eventual, biopsia cerebrală.

Convulsiile „interne“ şi/sau *echivalenţele* se manifestă prin oprirea bruscă a respiraţiei cu cianoză şi sughiţ, sau printr-o respiraţie bruscă, neaşteptată şi şuierătoare. *Echivalenţele* sînt numite de asemenea epilepsie abdominală, autonomică, diencefalică, talamic-hipotalamică sau tulburări convulsive vegetative. Reprezintă o varietate de tulburări viscerale sau senzoriale episodice pentru care nu se găsesc alte cauze: durere abdominală recurentă, vărsături ciclice, cefalee, accese de lipotimie, episoade de transpiraţii profuze, accese de rîs, alte alterări paroxistice de comportament, incontinenţă ocazională. Cauzele echivalenţelor sînt necunoscute; episoadele pot avea caracter migrenos şi există adesea antecedente familiale de epilepsie sau migrenă. Diagnosticul depinde de natura paroxismală şi repetitivă a acceselor, absenţa unor tablouri patologice justificative şi răspunsul pozitiv la tratamentul de probă cu fenitoină sau fenobarbital. În 70% din cazuri există variate anomalii EEG (uneori numai în timpul accesului). 25% din copii au şi convulsii generalizate sau psihomotorii.

Convulsiile psihomotorii (convulsii de lob temporal sau limb). Aură (senzaţie de spaimă, disconfort epigastric, halucinaţii vizuale sau auditive) şi convulsii stereotipate la fiecare bolnav (mişcări ale feţei sau limbii, automatisme complexe).

La nou-născut, convulsiile sînt de obicei fruste şi atipice: tremulaţii prelungite şi ritmate, mişcări pendulare ale membrelor superioare, pedalaj al membrelor inferioare, secuse fibrilare ale maseterilor, simple stări de trepidaţie greu de diferenţiat de unele manifestări considerate normale la prematuri; contractură bruscă sau postură tonică cu apnee şi cianoză; ţipăt ciudat; nistagmus; contracţii clonice focale, multifocale sau generalizate. *Cauze:* agresiuni neurologice (hemoragie intracraniană, hipoxie) — în primele 3 zile sau după 8 zile; tulburări metabolice — între 3—8 zile: hipoglicemie, hipocalcemie, hiper- şi hiponatremie, adesea cu leziuni cerebrale; deficienţa de piridoxină şi alte tulburări metabolice — după prima săptămînă; meningită. *EEG* — foarte variabilă; adesea lentoare ritmică şi anomalii independente. *Alte examene:* puncţie lombară; Ca, P, Mg, glucoză în ser; aminoacizi, amoniu, acizi organici, uree; toxoplasmă, rubeolă, citomegalie, herpes, sifilis.

La sugar, convulsiile pot îmbrăca orice aspect clinic, dar cele mai comune sînt convulsiile tonico-clonice, generalizate, de tip „grand mal".

Starea de „rău convulsiv" sau *epilepsia comatoasă* se traduce prin mişcări clonice generalizate apărute în stare de comă. Mai rar se succed crize tonice, crize clonice şi perioade de rezoluţie. În coma profundă nu se observă decît secuse ale degetelor, ale pleoapelor sau ale comisurii bucale.

Epilepsia idiopatică poate debuta chiar înainte de vîrsta de o lună, dar diagnosticul nu poate fi confirmat în absenţa unor semne neurologice caracteristice decît dacă există modificări EEG tipice şi constante. Acestea sînt: descărcări de vîrfuri ample, sincrone, în special centro-frontal, care se răresc spre sfîrşitul crizei; între crize se înscriu rare descărcări de vîrfuri—undă *delta* şi *teta* bilateral, sincrone.

Epilepsia benignă a copilăriei; convulsii motorii parţiale sau generalizate. Anamneză de convulsii sau anomalii EEG la rudele a 40% din probanzi şi 18—20% din părinţi şi fraţi — sugerînd transmiterea printr-o singură genă autozomal-dominantă, posibil cu penetranţă depinzînd de vîrstă. *EEG:* vîrfuri şi unde ascuţite.

Crizele reflexe hipoxice (accesele de oprirea respiraţiei, spasmul hohotului de plîns, spasmul de mînie, convulsiile „afective") nu sînt tulburări epileptice adevărate. Se caracterizează prin ţipăt violent şi oprirea respiraţiei, cu hipoxie, cianoză, pierderea conştienţei, eventual opistotonus (de scurtă durată). Apar la vîrsta de 6 luni pînă la 4 ani. Neurologic şi EEG, copilul este normal. Manifestările dispar la vîrsta de 4—6 ani. Tratamentul cu fenobarbital nu aduce beneficii.

Diagnosticul diferenţial (de criză convulsivă). În cele mai multe cazuri, diagnosticul crizei de convulsii nu întîmpină dificultăţi dacă sîntem prezenţi în timpul crizei. Dacă diagnosticul se stabileşte pe baza datelor furnizate de anturaj, există posibilitatea confundării convulsiilor cu unele mişcări sau atitudini „surprinzătoare“ dar nepatologice, mai ales la nou-născut sau la sugar, la care crizele nu sînt totdeauna tipice. Se vor exclude „trepidaţiile“ nou-născutului, tresăririle musculare, spasmele tonice, localizate sau nu, tremulaţiile, clipirile pleoapelor şi orice manifestare spontană sau provocată de adormire, digestie, frig, zgomote sau incitaţii proprio- sau exteroceptive. La sugar şi copil se poate face diagnosticul diferenţial cu stările de lipotimie, apnee prin spasm glotic, şoc termic, colaps circulator, cianoză paroxistică, colici intestinale.

Diagnosticul etiologic (forme etiologice de convulsii). Stabilirea cauzei sau a formei etiologice de convulsie are atît interes imediat, antrenînd atitudini terapeutice diferite, cît şi de perspectivă (stabilirea diagnosticului şi a conduitei ulterioare). Diagnosticul etiologic este facilitat de următorul *plan de investigare:* anamneză, examenul clinic complet, examenul fundului de ochi, puncţie lombară, determinarea calcemiei şi alte examene biochimice, examenul radiologic, depistarea infecţiei, electroencefalograma, examenul de urină etc. *Anamneza* poate decela convulsii antecedente; semne precedente sugestive (hiperiritabilitate, febră, crampe musculare, vărsături, obnubilaţie, intoxicaţie, traumatism cerebral); modul cum a decurs naşterea. *Examenul fizic* (inclusiv neurologic) este esenţial. *Examenul fundului de ochi* poate evidenţia prima verigă a naturii bolii primare: edem papilar în formaţii expansive intracraniene (tumoare, chist, hemoragie, abces), hidrocefalie acută, encefalită gravă; hemoragie retiniană în hemoragii intracraniene posttraumatice sau discrazii sanguine; retinită albuminoasă, în nefropatii; corioretinită, în toxoplasmoză; zone roşietice de degenerescenţă maculară, în lipidioze de tip Tay-Sachs; tuberculi coroidieni, în miliară şi/sau meningită tuberculoasă. *Puncţia lombară* are valoare mare pentru diagnosticul de meningită sau meningoencefalită. *Calcemia* (pentru diagnosticul tetaniei hipocalcemice), *glicemia* (pentru crizele hipoglicemice), *ionograma* (unele convulsii sînt produse de dezechilibrul hidroelectrolitic) şi *ureea sanguină* (pentru nefropatii) sînt utile pentru diagnostic. Nu se va pierde însă din vedere faptul că *o criză de convulsii reprezintă o problemă cerebrală şi trebuie privită mai întîi din punct de vedere neurologic* şi apoi prin prisma hipocalcemiei, pentru că sînt mai frecvente naşterile dificile şi prematuritatea decît tetania hipocalcemică, de exemplu. *Examenul radiologic* al oaselor poate evidenţia leziuni expansive intracraniene (subţierea oaselor craniului, dehiscenţa suturilor), rahitism, intoxicaţii cu plumb („linii de plumb“ la oasele lungi). *Depistarea infecţiei* are o importanţă majoră. Dacă boala primară este infecţioasă, trebuie stabilit dacă este vorba de o infecţie intracraniană (meningită, encefalită, abces, tromboflebită a sinusurilor) sau extracraniană (dizenterie, salmoneloze etc.). *Electroencefalograma* va fi apreciată cu oarecare rezerve, avînd în vedere că există indivizi normali clinic dar cu EEG modificată şi indivizi care au prezentat convulsii şi au EEG normală, că există particularităţi de vîrstă şi că traseele modificate postconvulsiv se pot normaliza ulterior. În sfîrşit, un simplu *examen de urină* poate fi de folos.

Pot fi descrise următoarele *forme etiologice* de convulsii[1]:

1. *Convulsiile organice* (epilepsie simptomatică, epilepsie reziduală):
   a) Trauma obstetricală (encefalopatie traumatică, hemoragie intracraniană).
   b) Encefalopatia bilirubinică (icterul nuclear).
   c) Infecţiile prenatale: lues, toxoplasmoză, listerioză.

---

[1] Convulsiile pot fi de asemenea clasificate în *convulsii acute:* febrile, organice, metabolice, prin tulburări de oxigenare (anoxice şi hiperoxice), afective-respiratorii, prin intoxicaţii exogene (organofosforate, HIN, alcool, analeptice, antitermice etc.) şi neonatale (infecţioase, metabolice, traumatice, anoxice) şi *convulsii cronice* (recurente sau recidivante): epilepsia idiopatică şi epilepsia organică.

d) Infecţiile postnatale: meningitele bacteriene ale nou-născutului, alte meningite, encefalite, flebite cerebrale, abces cerebral.
e) Encefalopatii cronice manifeste postnatal (boli degenerative cerebrale).
f) Tumori cerebrale.
g) Malformaţii vasculare cerebrale (Sturge-Weber etc.).
h) Hematomul subdural.
i) Edemul cerebral infecţios acut.

2. *Epilepsia idiopatică* (genuină) şi *spasmul în flexie* (hipsaritmia).

3. *Convulsiile febrile:* se consideră că mai curînd infecţia este cauză de convulsii; infecţiile cu neutropenie sub 2 000 $/mm^3$, probabil virale şi unele infecţii bacteriene, de exemplu shigelloze, au un potenţial convulsivant mai mare.

4. *Convulsiile metabolice:*

a) Hipocalcemia: tetania neonatală, tetania rahitică, hipoparatiroidia idiopatică, pseudohipoparatiroidia.
b) Hiponatremia (edem cerebral) şi hipernatremia (mai rar cauză directă de convulsii; indirect, prin producerea hematomului subdural sau encefalopatiei hemoragice).
c) Hipoglicemia (convulsii şi comă).
d) Anoxia.
e) Hiperamoniemia (insuficienţa hepatică cu encefalopatie).
f) Aminoacidopatii.
g) Dispiridoxinoza cerebrală (piridoxino-dependenţa).
h) Hipervitaminoza A.
i) Intoxicaţii acute cu tulburări metabolice (organo-fosforate, hidrazidă etc.)
j) Hipomagneziemia.

5. *Convulsii ocazionale:* spasmul hohotului de plîns (convulsii emoţionale), „*spasmus mutans*".

Tratamentul cuprinde unele proceduri comune, iniţiate de urgenţă, care au ca obiectiv ieşirea cît mai rapidă din criză. Aceste proceduri trebuie precedate de un examen neurologic rapid efectuat, dar cît mai complet. Măsurarea tensiunii arteriale este obligatorie, iar puncţia lombară se practică după examenul prealabil al fundului de ochi. Se imobilizează copilul în pat, mai ales dacă are o vîrstă mare, cu îmbrăcămintea desfăcută şi în cea mai perfectă linişte ambiantă; se asigură permeabilitatea căilor respiratorii (aspiraţie, fixarea limbii la copilul mai mare) şi se administrează oxigen. Concomitent, se prescriu *anticonvulsivante:* barbiturice sau diazepam. Dintre barbiturice, se folosesc fenobarbital sodic, amobarbital sodic sau pentobarbital sodic 5—7 mg/kg corp/doză, i. m., repetat la 20—30 de minute (cu prudenţă, deoarece determină bradipnee). Fenobarbitalul sodic şi secobarbitalul se pot administra rectal, 13 mg/kg corp/doză, iar amobarbitalul (barbituric cu acţiune scurtă) poate fi administrat şi i. v. în caz de *status epilepticus*. Diazepamul se prescrie i. m. sau i.v. (lent), 0.2—0,3 mg/kg corp /doză. Se vor lua măsurile obişnuite de scădere a febrei, dacă este vorba de convulsii febrile: hipotermizare prin mijloace fizice sau medicamentoase.

Tratamentul bolii primare este obligatoriu. În cazul în care este vorba de o infecţie virotică, antibioticele nu sînt utile. Dacă există tulburări hidroelectrolitice, este necesară perfuzia endovenoasă. Se va evita însă hiperhidratarea, care antrenează hiponatremie şi, deci, convulsii. Cum administrarea de lichide face să scadă calcemia, se recomandă 1 g de calciu la 1 litru de lichide perfuzate (în plus, este corectată o eventuală hipocalcemie preexistentă). Pentru combaterea edemului cerebral se recomandă Manitol în doză de 0,5—1—1,5 g/kg corp, din soluţia 10 sau 20%, în perfuzie cu durată de 10—15 minute. În *spasmul în flexie*, tratamentul de durată cu hidrocortizon sau cu prednison este indispensabil. În criză, diazepamul sau nitrazepamul au acţiune superioară fenobarbitalului. *Convulsiile neontale*, obişnuit hipocalcemice, beneficiază de calciu gluconic i. v. şi fenobarbital i. m. *Convulsiile majore* („grand mal") necesită tratament cu fenobarbital şi fenitoină (3—8 mg/kg corp/zi) singure sau în asociere. În „*petit*

TABELUL 128

Indicații terapeutice în diferite tipuri de convulsii

Convulsii generalizate tip *„grand mal“*, inclusiv epilepsia idiopatică	Fenobarbital. Fenitoină; carbamazepin; combinații cu primidonă, metsuximid, acetazolamidă
Convulsii febrile	Tratamentul bolii de bază și al febrei. Ca anticonvulsivant se preferă fenobarbital 5 mg/kg corp, continuu, întreținînd un nivel sanguin de aproximativ 1,5 mg/dl, pînă la vîrsta de 4—5 ani
Convulsii neonatale	Fenobarbital 5—8 mg/kg. corp sau fenitoin 10 mg/kg corp i.v. sau ambele. Diazepam aproximativ 0,2 mg/kg corp. Tratamentul tulburării de bază (în special, metabolică). Convulsiile secundare leziunilor cerebrale sînt adesea refractare la anticonvulsivante
„Epilepsia benignă a copilăriei“ cu focar centrotemporal sau rolandic	Fenobarbital sau fenitoin sau ambele. Primidonă. Cocktail cu fenobarbital, etosuximid și acetazolamidă
Echivalențe convulsive; „epilepsie abdominală“, „autonomică“ „diencefalică“, „talamic-hipotalamică“; tulburări convulsive „vegetative“	Se preferă fenitoină 7 mg/kg corp (nivel seric 1,5 ± 0,3 mg/dl). Fenobarbital 5 mg/kg corp
Spasm infantil	Se preferă ACTH 4—5 mg/kg corp/zi pentru 10—14 zile, apoi se scade lent; sau corticosteroizi oral. Diazepam, clonazepam. În cazuri refractare: dietă cetogenă sau trigliceride cu lanț mediu
Sindrom Lennox-Gastaut; „petit mal variant“; convulsii mioclonice și akinetice	Fenobarbital. Cocktail cu fenobarbital, metsuximid și acetazolamidă. Diazepam. Dietă cetogenă sau trigliceride cu lanț mediu. Ocazional ACTH sau corticosteroizi. Uneori, răspuns bun la fenacemid sau clonazepam (sau ambele). Se protejează capul copilului
Absențe („petit mal“); așa-numita epilepsie centrencefalică	Etosuximid asociat cu fenobarbital (unii bolnavi au și convulsii generalizate). Acetazolamidă; uneori „dione“. În cazuri refractare dietă cetogenă sau cu trigliceride cu lanț mediu.
Convulsii focale (motorii/senzoriale/jacksoniene) Convulsii psihomotorii; numite de asemenea convulsii de lob temporal sau limbice sau convulsii focale cu simptomatologie complexă	Fenobarbital sau fenitoină sau ambele. Primidonă. Cocktail cu fenobarbital, metsuximid și acetazolamidă Carbamazepin, fenobarbital sau primidonă (sau fenitoină) sau toate trei. Fenacemid în convulsii greu de controlat. Psihoterapie. Adenozin-arabinozid. Neurochirurgie

mal“ se recomandă etosuximid (10—25 mg/kg corp/zi) și fenobarbital, dacă se asociază cu „grand mal“.

Tratamentul profilactic al „convulsiilor febrile“ constă din evitarea infecțiilor și combaterea febrei. A fost recomandat un tratament anticonvulsivant preventiv la sugarii febrili *„predispuși“*. Se administrează fenobarbital de 2 ori pe zi sau numai seara la culcare, concentrația sanguină optimă care împiedică producerea crizei fiind de 15 mg/l sau 15 gamma/ml; se va ține însă seama că eliminarea urinară este de 30% din doza zilnică administrată. *Fenitoina* nu s-a dovedit utilă pentru prevenirea crizelor „comune“, care au debutat sub vîrsta de 3 ani.

Prognosticul convulsiilor rămîne rezervat.

TABELUL 129

Medicație anticonvulsivantă (în ordine alfabetică)

Medicament	Doză	Indicații
Acetazolamidă	5—20 mg/kg corp/zi	Adjuvant la alte medicamente, în special în „petit mal"
Amfetamină	0.25—0,75 mg/kg corp/zi	Contracarează efectele sedative ale altor medicamente. Narcolepsie. Tulburări de comportament
Bromuri	25—75 mg/kg corp/zi	Rar folosite; spasm infantil, convulsii minore
Carbamazepin (Tegretol)	10—25 mg/kg corp/zi (individualizat)	Adjuvant în toate tipurile; convulsii psihomotorii, alte convulsii focale, convulsii generalizate
Clonazepam (Clonopin)	0.1—0.2 mg/kg corp/zi	Accese akinetice și mioclonice (sindrom Lennox-Gastaut); spasm infantil; absențe „petit mal" neinfluențate de etosuximid
Diazepam	0.2 ± 0.05 mg/kg corp /doză inițială, *i.v.*, lent: se repetă 0.1 mg/kg corp. *Oral*, în spasm infantil sau convulsii minore	*I.v.:* status epilepticus, „grand mal", convulsii focale, psihomotorii și mioclonice. *Oral:* spasm infantil, convulsii minore; încetează adesea să mai fie eficient după cîteva săptămîni sau luni. *La folosirea i.v.* poate determina depresie respiratorie, mai ales dacă se administrează la bolnavi care au primit fenobarbital
Etosuximid	10—25 mg/kg corp/zi	Medicament de elecție în „petit mal"
Etotoin	15—30 mg/kg corp/zi	Unele stări convulsive, cu excepția absențelor „petit mal" și a convulsiilor akinetice sau mioclonice
Fenacemid	25—50 mg/kg corp/zi	Convulsii psihomotorii (eficient în convulsiile lobului temporal)
Fenitoin	5— 9 mg/kg corp/zi	v. Etotoin
Fenobarbital	3— 6 mg/kg corp/zi *oral*; 7—10 mg/kg./doză inițială — se repetă o doză de 5 mg/kg corp *i.v.*, în criză	*Oral:* toate tipurile de convulsii. *I.v.:* „status epilepticus", „grand mal", convulsii focale, psihomotorii și mioclonice
Lidocaină	2 mg/kg corp i.v., lent	„Status epilepticus", „grand mal". Efect scurt.
Mefenitoin	4—15 mg/kg corp/zi	v. Fenitoin
Mefobarbital	4—10 mg/kg corp/zi	Toate tipurile de convulsii
Metsuximid	15—30 mg/kg corp/zi	Toate tipurile de convulsii
Paraldehidă	0.1—0.15 ml/kg corp i.v;0.2—0.3 ml/kg corp rectal	„Status epilepticus"; „grand mal"
Parametadionă	20—50 mg/kg corp/zi	v. Trimetadionă
Primidonă	10—25 mg/kg corp/zi	Toate tipurile de convulsii
Trimetadionă	20—50 mg/kg corp/zi	Accese akinetice și mioclonice; în absențe „petit mal" dacă nu răspund la Etosuximid

ENCEFALOPATII CRONICE (PARALIZII CEREBRALE NEPROGRESIVE)

Sînt boli neurologice neprogresive induse pre-, peri-sau postnatal (înainte de maturarea nervoasă). Simptomatologia neurologică este obişnuit predominantă (paralizii cerebrale neprogresive) [1], dar se asociază cu retard mintal (50%), epilepsie (convulsii) — 30%, tulburări senzoriale (vizuale sau auditive)— 30%, tulburări de vorbire (30%), tulburări de comportament (30%), alte anomalii [2]. În alte cazuri, retardul mintal sau convulsiile reprezintă tabloul clinic dominant.

Etiologie. Frecvenţa este apreciată între 1—6/1 000. Factorii *prenatali* sînt responsabili de aproximativ 30% cazuri: boli genetice (enzimopatii, aberaţii cromozomice), embrio-fetopatii infecţioase (rubeolă, toxoplasmoză, sifilis, citomegalie etc.), factori fizici (iradieri) sau chimici, factori toxici şi medicamentoşi, tulburări circulatorii placentare (hipoxie), tulburări metabolice şi endocrine (diabet, hipotiroidism, insuficienţă suprarenală — ca boli materne), carenţe nutriţionale, toxemie gravidică. Factorii *perinatali* sînt cei mai importanţi (55% din cazuri): traumatismul obstetrical, hipo-anoxemia şi ischemia, pre- şi dismaturitatea, hiperbilirubinemia. Factorii *postnatali* (15%) acţionînd înainte de maturizarea SNC: traumatisme croniocerebrale, infecţii (meningite, encefalite, abces cerebral, tromboflebite), deshidratare/colaps vascular, convulsii subintrante, intoxicaţii etc.

Clasificare: v. tabelul 130 şi tabelul 131 cuprinzînd două modele de clasificare.

TABELUL 130

Encefalopatii cronice (paralizii cerebrale) neprogresive: clasificare

- Sindroame spastice
  - Hemiplegia cerebrală infantilă
  - Diplegia spastică
    - Forma paraplegică (Little)
    - Tetraplegia spastică
- Sindroame diskinetice
  - Atetoza dublă (coreoatetoza)
  - Sindromul distonic (sindromul rigid)
- Sindroame ataxice
  - Ataxia cerebeloasă congenitală
  - Diplegia ataxică
  - Sindromul tulburării de postură
- Sindroame atonice sau hipotonice
  - Diplegia atonă congenitală (Foerster)

TABELUL 131

Clasificarea clinică a paraliziilor cerebrale

Paralizii cerebrale spastice
Cvadriplegia
Paraplegia
Hemiplegia
Monoplegia

Paralizii cerebrale extrapiramidale
Coreoatetoza
Distonia

Paralizii cerebrale atone
Diplegia atonă
Ataxia cerebeloasă congenitală

Forme asociate

Forme clinice. **Hemiplegia cerebrală infantilă** debutează în jurul vîrstei de 7 luni, de obicei insidios, cu tulburări de mers sau cu inabilitatea motorie a unui membru [3]. Cauza cea mai frecventă este hemoragia intracraniană a nou-născutului şi/sau hipoxia perinatală. În perioada de stare se notează contractură spastică de tip piramidal, predominant în flexie la membrul superior şi în extensie la membrul inferior. Atitudinea este caracteristică: capul înclinat spre partea paralizată, cu faţa şi bărbia de partea opusă, eventuală asimetrie facială. Braţul afectat este lipit de trunchi, cotul flectat, antrebraţul în flexie şi pronaţie, pumnul în flexie, mîna înclinată cubital, degetele extinse (mîna „în gheară"; nu poate fi folosită pentru activităţi obişnuite). Membrul inferior este contractat în extensie, cu piciorul în varus-ecvin; mers cu piciorul tîrît, cosit, în circumducţie (digitigrad, în cazuri severe). În general membrul inferior este mai puţin afectat (inervaţie biemisferică mai bogată la membrul inferior). La mobilizarea pasivă a membrelor apare fenomenul „lamă de briceag“ (spasticitatea cedează brusc la sfîrşitul mişcării pasive de mobilizare) şi de „elasticitate“ (muşchiul extins pasiv revine la poziţia iniţială). Reflexele osteotendinoase sînt exagerate; există clonus al rotulei şi piciorului, reflex cutanat plantar în extensie de partea afectată; reflexe arhaice persistente după vîrsta de 1 an. Tulburările trofice (piele rece, uscată, cianotică; muşchi atrofiaţi; oase scurtate, osteoporotice) sînt constante. În 40—50% din cazuri există convulsii (uneori de tip jacksonian sau pshihomotor). Există retard mintal inconstant şi variabil, tulburări de comportament (uneori), tulburări de vorbire (adesea). EEG: anomalii sistematizate sau de focar (corespunzătoare teritoriului hemiplegic), absenţa sau *slaba reprezentare a fusurilor*, de tip barbituric, de parte lezată. Ca forme clinice se descriu: sindromul hemiconvulsii-hemiplegie, sindromul hemiconvulsii-hemiplegie-epilepsie şi hemiplegia cerebrală infantilă prenatală (cu manifestări neurologice prezente la naştere şi tulburări intelectuale severe).

---

[1] „Infirmitate motorie cerebrală".

[2] Tulburări de creştere, semne cutanate sau osoase etc.

[3] Cînd paralizia predomină la membrul inferior, este decelată către vîrsta de 9 luni.

Diplegia spastică. *Forma paraplegică* (sindromul Little) are cel mai frecvent cauză perinatală: hipoxie cu tulburări metabolice asociate (acidoză), survenind mai ales la prematuri. Contractura este de tip piramidal şi interesează atît muşchii agonişti cît şi antagonişti. Coapsele sînt alăturate strîns (spasm al adductorilor, genunchii încrucişaţi „în foarfecă“, gambele semiflectate şi rotate intern, picioarele în varus). Primele încercări de mers, la 4—5 ani; mers spastic, legănat, digitigrad; urcatul şi coborîtul scărilor, dificil sau imposibil. Reflexe osteotendinoase exagerate, reflex cutanat plantar în extensie, reflexele arhaice persistă pînă la vîrsta de 3—4 ani. Membrele superioare sînt discret afectate (neîndemînare în executarea mişcărilor fine), capul balant, faţa are aspect normal[1], toracele este înclinat anterior, cifoză dorsală. Se asociază uneori tulburări senzoriale (strabism, nistagmus) şi de vorbire; tulburările trofice sînt mai puţin accentuate decît în hemiplegia cerebrală. Intelectul este normal, traseul EEG normal sau cu disritmie lentă. Pe lîngă această formă Little „pură“ se descrie şi o „formă comună“ cu tulburări intelectuale, convulsii şi mişcări coreoatetozice asociate.

Tetraplegia spastică este mai rară. Etiologic, predomină cauzele prenatale (malformaţii cerebrale). Membrele superioare şi inferioare sînt egal afectate; frecvente contracturi „în arc“ (opistotonus); manifestări pseudobulbare; întîrziere psihică marcată; epilepsie frecventă.

Atetoza dublă (coreoatetoza) este determinată cel mai frecvent de icterul nuclear, avînd ca substrat anatomopatologic „starea marmorată“. Debutul este insidios, atetoza limitîndu-se iniţial la un membru şi generalizîndu-se apoi. Mişcările sînt de amplitudine mică, necoordonate, lente, continue, vermiculare, predominînd distal (în special la mîini: „degetele se lovesc şi se încurcă între ele“). Gura este deschisă şi închisă ritmic, limba este scoasă afară, ochii plafonează şi coboară. Se produc grimase ale feţei şi, uneori, mişcări ale capului şi gîtului. Eforturile fizice şi emoţiile exagerează mişcările[2]. Uneori se asociază mişcări coreice, involuntare, bruşte, dezordonate, ilogice, aritmice (coreoatetoză). Tonusul muscular este normal sau scăzut. Lipsesc fenomenul „lamei de briceag“ şi de „elasticitate“. Reflexele osteotendinoase şi cutanat plantar sînt normale. Este prezent retardul psihic.

---

[1] Mai rar, aspect „aton“ sau „stupid“.

[2] Dispar în somn.

Sindromul distonic (sindromul de rigiditate, sindromul tonusului muscular crescut) are ca principală cauză asfixia severă la naştere; anatomopatologic leziunile interesează atît palidostriatul (globus palidus, locus niger) cît şi scoarţa cerebrală. Clinic, se caracterizează prin: tulburări importante ale tonusului muscular, de la hipotonie (în cursul relaxării) la hipertonie exagerată (în cursul mişcărilor voluntare şi stării de *stress*); persistenţa reflexelor proprii perioadei de nou-născut şi sugar (reflexe arhaice, reflexe tonice cervicale), îngreuind mişcările voluntare [1] prezenţa unor mişcări involuntare (hiperkinezie, atetoză); absenţa semnelor piramidale. Intelectul este normal [2].

Sindroamele ataxice includ ataxia cerebeloasă congenitală [3], diplegia ataxică [4] şi sindromul de dezechilibru (tulburarea posturii)[5]. Etiologic, domină cauzele prenatale (rolul factorilor genetici: în unele cazuri, transmitere autozomal-dominantă, în altele, autozomal-recesivă).

Sindroame a(hipo) tonice. Diplegia atonă congenitală Foerster este determinată cel mai frecvent de hipoxia pre- sau perinatală. Se caracterizează prin hipotonie accentuată asociată uneori cu spasme hipertonice. Muşchii sînt moi la palpare; lipseşte însă atrofia musculară. Reflexele osteotendinoase sînt exagerate. Există retard mintal şi unele tulburări hipotalamice (adipozitate, febră „centrală“). Examenul electric neuromuscular este normal.

Tratamentul este foarte complex cuprinzînd reeducarea motorie prin metode *fizio* [6] şi *chinetoterapice* [7], tratamentul *medicamentos* (tranchilizante: diazepam, napoton; decontracturante: midocalm; medicamente cu acţiune trofică asupra muşchilor: complex B, vitamina E, glicocol, ATP, medicaţie roborantă asupra SNC: acid glutamic, lecitină, cerebrolizin), tratamentul *ortopedic* (atele gipsate, aparate pentru staţiune şi mers), tratamentul *chirurgical* (neurectomii, tenotomii, transplantări, emisferectomie, talamotomie stereotaxică etc.), *ergoterapia*, *şcolarizarea* specială, integrarea *profesională*.

SINDROMUL DE HIPOTONIE PERSISTENTĂ

Include un număr de boli în care hipotonia persistentă şi slăbiciunea musculară apar de la vîrsta de sugar şi sînt predominante (tabelul 132).

TABELUL 132

Sindromul hipoton: clasificare

- Hipotonii cerebrale
  - Diplegia atonă congenitală
  - Forma hipotonă-hipokinetică a „disfuncţiei cerebrale minime“
  - Atetoza (coreoatetoza) congenitală şi/sau icterul nuclear
- Trisomia 21 şi alte aberaţii cromozomice
- Boli degenerative ale SNC
  - Leucodistrofia globoidă
  - Leucodistrofia metacromatică
  - Encefalomiopatia subacută necrozantă
  - Idioţia amaurotică
  - Gangliozidoza generalizată
- Hipotonii spinale
  - Boala Werdnig-Hoffman
  - Boala Kugelberg-Wehlander (atrofia musculară spinală proximală pseudomiopatică)
  - Glicogenoza II

- Hipotonii periferice (boli ale nervilor periferici)
  - Poliradiculonevrite. Guillain-Barré
  - Disautonomia familială
- Boli neuromusculare (ale joncţiunii neuromusculare)
  - Miastenia

---

[1] Din punctul de vedere al motilităţii voluntare copilul rămîne în stadiul de nou-născut sau sugar,

[2] Decalajul motilitate voluntară-intelect este tragic.

[3] Incapacitate de coordonare a mişcărilor voluntare (dissingerie); nesiguranţă în mers, dismetrie, tremurătură intenţională.

[4] Dissinergie a extremităţilor superioare şi spasticitatea membrelor inferioare.

[5] Tulburări de postură: incapacitatea de a menţine poziţia corpului; vicii de apreciere a poziţiei corpului.

[6] Ionizări transcerebrale, băi calde, galvanizări descendente.

[7] Mişcări pasive, active cu ajutor şi active; masaj.

TABELUL 132 (continuare)

- Miopatii (boli musculare)
  - Distrofia musculară Duchenne
  - Miotonia congenitală Thomsen
  - Miopatia centronucleară
  - Nemalin-miopatia
  - Miopatia mitocondrială
  - Miopatia miotubulară
  - Polimiozita
  - Glicogeneza musculară (IIb, IIIb, V, VII)
  - Hipotonia congenitală benignă (Walton)
- Hipotonii sistemice
  - Metabolice, endocrine, genetice etc.

Bolile celulelor cornului anterior. Celulele cornului anterior al măduvei sînt afectate selectiv în poliomielită sau infecţii cu virus Coxsackie sau Echo, sau în degenerescenţa primară (boală ereditară).

Boala Werdnig-Hoffman (atrofia musculară spinală infantilă) este o atrofie progresivă, ereditară, cu etiologie necunoscută, transmisă recesiv.

Anatomopatologic, există atrofie spinală progresivă a celulelor coarnelor anterioare ale măduvei. Leziunile sînt localizate iniţial în regiunile caudale ale măduvei, dar se extind cranial, cuprinzînd în cele din urmă şi nucleii motori craniali din trunchiul cerebral. Atrofia rădăcinilor nervilor motori este secundară. Muşchii scheletici sînt atrofici, denervaţi, cu fibre înguste; se notează creşterea nucleilor sarcolemici, păstrarea striaţiilor transversale şi remanieri fibroase.

Debutul *clinic* survine înainte de vîrsta de 2 ani, uneori chiar din viaţa intrauterină (mişcările fătului sînt reduse sau absente) sau de la naştere (nou-născut hipoton, flasc, fără reflexe). Numai rareori au fost raportate boli similare cu debut la o vîrstă mai mare de 2 ani. Manifestările precoce constau din „slăbiciune" musculară şi hipotonia tuturor membrelor. Coapsele stau în abducţie, cu genunchii flectaţi. Copilul stă ca o broască, putînd fi îndoit sau răsucit în poziţiile cele mai groteşti. Muşchii sînt subţiri, greu de palpat. Sînt posibile mişcări slabe ale degetelor şi mişcări, de o parte şi de alta, ale capului. Afectarea intercostalilor, cu menajarea relativă şi menţinerea funcţiei diafragmului determină o respiraţie paradoxală caracteristică, cu deprimarea peretelui toracic în inspiraţie. Muşchii extraoculari nu sînt afectaţi; în stadiile terminale deglutiţia devine imposibilă. Dezvoltarea intelectului este normală, privirea „luminoasă" a copilului contrastînd cu deficitul motor major. Reflexele osteotendinoase sînt aproape absente. Sensibilitatea, nervii cranieni şi controlul sfincterelor sînt normale. Iniţial există tendinţa la obezitate, pentru ca mai tîrziu sugarii să se distrofieze progresiv.

Paraclinic, nivelul creatinkinazei serice este scăzut (este normal, în tipurile II şi III). Electromiograma înscrie trasee de denervare musculară cu potenţiale spontane de fasciculaţie şi fibrilaţie (mai rar) care diminuă pînă la dispariţie în cursul mişcărilor pasive şi reapar după relaxarea completă. Biopsia musculară evidenţiază grupe de fibre musculare în diferite stadii de degenerare, fiecare grup reprezentînd celule musculare inervate de un singur neuron motor. L.C.R., enzimele serice şi conductibilitatea musculară sînt normale

TABELUL 133

Valorile coeficientului creatinei şi creatininei

	Nou-născut prematur	Nou-născut la termen pînă la vîrsta de 2 ani	Copil 2—18 ani
Coeficientul creatinei	0.08—1	0.12—5.15	0.7—9.2
Coeficientul creatininei	9.9—14	14.2—32	16.3—36.2

Ca *forme clinice şi genetice* au fost descrise trei entităţi distincte: atrofia musculară spinală tip I (boala Werdnig-Hoffmann, forma severă), atrofia musculară spinală tip II şi atrofia musculară spinală tip III (boala Kugelberg-Wehlander). Toate trei se transmit autozomal-recesiv. Tipul I debutează sub vîrsta de 9 luni (este tipul cu cel mai precoce debut), tipul II între trei luni şi 2 ani (se suprapune într-un răstimp de 6 luni cu tipul I). Tipul III debutează după vîrsta de 2 ani. Bolnavii cu tipul I nu supravieţuiesc în mod obişnuit mai mult de 2 ani (niciodată mai mult de 4 ani).[1] Bolnavii cu tip II supravieţuiesc de regulă mai mult de 4 ani (adesea pînă la vîrsta de adult), această diferenţă făcînd posibilă diferenţierea celor 3 tipuri. În ceea ce priveşte gravitatea, bolnavii cu tip I nu stau niciodată nesprijiniţi. Bolnavii cu tip II au perioade de timp cînd pot sta nesprijiniţi, pot să meargă singuri pe jos sau chiar să urce cîteva trepte. Bolnavii cu tip III pot efectua permanent aceste mişcări.

Din punct de vedere al *diagnosticului diferenţial* tulburările sistemului nervos central cu hipotonie pot fi diferenţiate de bolile neuromusculare periferice prin diminuarea stării de alertă şi a răspunsului vizual şi prin prezervarea reflexelor tendinoase. Pentru diferenţierea bolii Werdnig-Hoffmann de tulburări ale nervilor periferici sau ale muşchilor se efectuează examenul L.C.R., măsurarea conducţiei nervoase, determinări enzimatice serice, biopsie musculară. Există un număr mic de sugari hipotonici care nu pot fi încadraţi în entităţile cunoscute. Aceştia au o stare de alertă normală, iar reflexele tendinoase sînt depresate dar nu complet absente. Investigaţiile de laborator, incluzînd biopsia musculară, sînt revelatoare. Aceste stări sînt etichetate *hipotonie congenitală benignă* şi *amiotonie congenitală*.

Tratamentul este simptomatic: mişcări pasive, masaj, băi, gimnastică medicală, corecţii ortopedice. Rezultatele sînt deprimante.

Boli ale joncţiunii neuromusculare. Hipotonia musculară este consecinţa tulburării de transmitere a influxului nervos la muşchi. În mod normal transmiterea se face în etape: eliberarea de acetilcolină la locul de recepţie al membranei musculare, ducînd la depolarizarea membranei şi îndepărtarea acetilcolinei eliberate prin hidroliză enzimatică (cu ajutorul colinesterazei). Interferarea oricărei etape blochează transmiterea. Astfel, toxina botulinică blochează eliberarea acetilcolinei, curara acţionează la nivelul receptorilor, iar inhibitorii colinesterazei (organofosforice, neostigmină) împiedică îndepărtarea acetilcolinei.

TABELUL 134

Hipotonia la sugar: teste pentru stabilirea sediului leziunii (după Ed. F. Rabe)

Test	Sediul patologic
Examenul neurologic: deficit focal sau global	Creier
Coeficientul creatininei şi creatinei în urină din 24 de ore	Măduvă, nervi periferici, muşchi
Testul la neostigmină sau edrofoniu	Muşchi
Electromiografie	Măduvă, muşchi
Testul de conducere neuronală	Nervi periferici
Puncţia lombară	Măduvă, nervi periferici
Radiografia coloanei vertebrale	Măduvă

Miastenia este o boală rară la copil.

Etiopatogenia este incertă: blocarea joncţiunii neuromusculare prin substanţă circulantă cu acţiune asemănătoare curarei? eliberarea deficitară a acetilcolinei la nivelul terminaţiilor nervoase? disfuncţie imună (asocierea hiperplaziei timice şi timomului; anticorpi circulanţi antimuşchi; asocierea miasteniei cu LED)? Forma juvenilă este de 6 ori mai frecventă la fete.

Clinic, debutează obişnuit după vîrsta de 10 ani, cu ptoză palpebrală (prin slăbiciunea muşchilor extraoculari) şi vedere dublă. Muşchii faciali, bulbari, ai feţii şi intercostalii sînt frecvent implicaţi. În formele severe pot fi interesaţi toţi muşchii. Este caracteristică ameliorarea fenomenelor prin repaus şi exacerbarea prin mişcări repetate. „Criza miastenică" survine în infecţii intercurente sau stări de „stress". Este o exacerbare bruscă a tulburărilor neuromusculare care ameninţă viaţa.

---

[1] Obişnuit, mor la vîrsta de 8—12 luni; prin infecţii respiratorii.

Diagnosticul pozitiv se bazează pe distribuţia caracteristică a slăbiciunii musculare, demonstrarea slăbiciunii musculare progresive prin contracţii musculare repetate sau susţinute (proba privirii în sus demonstrează ptoză palpebrală progresivă) şi răspunsul la medicamente anticolinesterazice (clorură de edrofoniu sau Tensilon 0,2 mg/kg corp, i. v.; neostigmină sau Miostin 0,04 mg/kg corp, i. m.). După edrofoniu se obţine o creştere imediată a forţei musculare; răspunsul se epuizează în mai puţin de 5 minute; la neostigmină răspunsul este mai prelungit. Neostigmina poate provoca stimulare parasimpatică excesivă, manifestată prin crampe abdominale, salivaţie şi bradicardie, necesitînd administrarea atropinei 0,01 mg/kg corp. Testul electric al transmiterii influxului demonstrează o scădere progresivă a răspunsului muscular la stimularea repetată a nervului la o rată scăzută. Examenul *radiografic* poate decela existenţa timomului.

Forme clinice. **Forma juvenilă** este cea descrisă anterior.

Miatsenia neonatală tranzitorie se manifestă la nou-născuţi din mame miastenice, cu forme uşoare de boală sau cu boală nediagnosticată precoce. Nou-născutul este „moale", suge cu dificultate (tulburări de deglutiţie), efortul respirator este slab; prezintă ptoză; reflexele arhaice sînt absente. Gura este ţinută deschisă. Faţa este imobilă. Aceste manifestări (debutul clinic) survin la 2—3 zile după naştere (mişcările fătului fuseseră normale).

Diagnosticul pozitiv se bazează pe anamneza maternă, paralizia oculară (ptoză), afectarea suptului, disfagie, detresă respiratorie, răspunsul la neostigmină.

Diagnosticul diferenţial se face, în caz de boală maternă nediagnosticată, cu traumatisme la naştere, defecte congenitale, poliomielită neonatală, intoxicaţii medicamentoase, sindrom amiotonic congenital. Miastenia neonatală tranzitorie este considerată un „răspuns miastenic" tranzitoriu al nou-născutului şi pare să nu aibă relaţii cu durata, gravitatea şi tratamentul bolii mamei.

Miastenia neonatală persistentă se prezintă cu simptome identice. Lipseşte însă boala maternă şi manifestările persistă toată viaţa. Este prezentă la naştere şi adesea familială. Pot fi afectate mai multe rude îndepărtate. Unul din gemenii univitelini poate fi omis. Nu există predilecţie de sex. Clinic, simptomele comune la naştere sînt în special simptome oculare şi bulbare: ptoză, oftalmopegie externă, ţipăt slab, disfagie. Slăbiciunea generală şi detresa respiratorie sînt mai rare. În forma tranzitorie moartea poate surveni în cîteva ore sau zile de la debut (tratamentul cu anticolinesterazice şi, uneori, ventilaţia asistată se impun) sau vindecarea se face treptat, în cîteva săptămîni (2—3 săptămîni). În forma persistentă se obţin ameliorări prin tratament cu neostigmină sau piridostigmină, dar remisiunea completă este rară.

Tratamentul miasteniei grave se face cu medicamente anticolinesterazice: piridostigmină 5 mg la fiecare 4 ore la sugar şi 15—30 mg la fiecare 4 ore, oral, la copilul mare. Se creşte progresiv doza pînă ce este controlată slăbiciunea musculară sau apar semne parasimpatice (lăcrimare, salivaţie, vărsături, diaree, crampe abdominale, bradicardie). Se poate administra de asemenea Miostin (metilsulfat de neostigmină), i. m., 0,25 mg doză iniţială (continuînd cu Miostin comprimate (bromură de neostigmină) 3,75—7,5 mg, oral, ca tratament de întreţinere. Se mai poate recomanda ambenoniu 0,3mg/kg/zi. În formele severe, intractabile este indicată timectomia sau terapia cortizonică. În *evoluţie* pot apărea exacerbări bruşte.

Prognosticul este mai bun în prezent. Prin terapie judicioasă copiii pot duce o viaţă aproape normală. În 25 % din cazuri apar remisiuni complete.

Boli musculare. Miopatiile sînt produse de tulburări diverse: inflamatorii, metabolice, degenerative. În majoritatea bolilor inflamatorii, metabolice și degenerative se produc leziuni degenerative ale fibrelor musculare, în stadiul cronic, țesutul muscular fiind înlocuit prin țesut conjunctiv și țesut gras. Mușchii proximali sînt mai sever afectați decît mușchii distali, dar „teza“ că afectarea mușchilor proximali înseamnă miopatie în timp ce afectarea mușchilor distali este egal neuropatie nu este pe deplin valabilă, în special pentru neuropatii. Membrele inferioare sînt mai sever afectate decît membrele superioare, astfel că bolnavii cu miopatie au mersul dificil, nu pot alerga și au dificultăți să se ridice în poziție șezîndă sau să urce o scară. Reflexele tendinoase sînt cu atît mai diminuate cu cît slăbiciunea musculară este mai avansată [1].

Biopsia musculară este necesară pentru stabilirea unui diagnostic de certitudine. Sînt utile: lacticdehidrogenaza serică (normal: 308—1 780 U.I./l la sugar; 98—186 U. I. la adultul bărbat și 87—178 U.I. la adultul femeie) și transaminaza glutamicoxalacetică (normal: pînă la 67 U.I./l la sugar; 3—27 U.I./l la copil) — ambele crescute în miopatii. Prezența acestor enzime și în alte țesuturi (ficat) face ca testele respective să fie considerate nespecifice. Creatinfosfokinaza (normal: 5—75 U. I./l la bărbat și 6—50 U. I./l la femeie) este crescută în sînge [2].

Miotonia este un simptom comun într-o mare varietate de boli musculare (distrofii musculare, paralizii periodice, glicogenoze musculare). Este o încetinire anormală a relaxării mușchiului după contracția voluntară sau provocată. Se manifestă prin inabilitatea relaxării pumnului strîns și prin persistarea contracției unui mușchi după stimulare directă (ușor de demonstrat la nivelul eminenței tenare). E.M.G. se constată persistența potențialelor de acțiune la relaxarea din contracția voluntară.

Miotonia congenitală (boala Thomsen) este o boală ereditară, transmisă autozomal-dominant (frecvență: 0,38 la 100000; 50% din cazuri apar izolat), neevolutivă. Nu există anomalii asociate.

Poate clinic debuta la vîrsta de sugar, cu deglutiție lentă, prin insuficiența relaxării mușchilor deglutiției, țipăt prelungit, mimică încremenită, imposibilitatea deschiderii ochilor (trecătoare), mers dificil la demaraj. Debutul la copil (6—8 ani) este marcat de inabilitatea copilului de a desface cu ușurință pumnul strîns. În boala Thomsen, miotonia apare ca un *semn izolat*. Mușchii au tendința la „înțepenire“ atunci cînd copilul încearcă se facă o mișcare. „Înțepenirea“ diminuă progresiv, dacă mișcarea este repetată de cîteva ori. Există astfel dificultăți majore numai la startul mersului, primii pași fiind lenți și dificili. După cîteva secunde de exercițiu mersul devine aproape normal. Deficitul muscular devine supărător; bolnavul este obligat să-și facă „încălzirea“ sau să se sprijine anticipat pentru a putea efectua o mișcare majoră. Simptomele sînt înrăutățite de emoții și expunere la frig [3]. Forța musculară este normală; mușchii sînt bine dezvoltați, adesea neobișnuit de voluminoși pe trunchi și membre, dînd bolnavului aspect atletic, herculean. E.M.G. atestă miotonia. Enzimele serice înregistrează valori normale.

Histologic, fibrele musculare sînt hipertrofiate, cu nuclei centralizați; lipsesc alte modificări.

Diagnosticul diferențial se face cu distrofia miotonică, hipotiroidismul cu miotonie, paramiotonia Eulenburg, sindromul de Lange, boala McArdle.

Evoluția este bună dar reducerea capacității fizice este supărătoare. Tulburările diminuă cu vîrsta.

---

[1] Senzoriul este normal.

[2] Această enzimă catalizează reacția: fosfocreatină + ADP → creatină + ATP. Enzima este prezentă în creier și mușchi.

[3] Oboseala accentuează, de asemenea, miotonia; alcoolul o diminuă.

Tratamentul se face cu procainamidă sau cu sulfat de chinidină (indicate cînd deficitul funcţional este semnificativ; diminuă miotonia). Corticosteroizii par mai activi în perioadele de mare dificultate.

Distrofia musculară pseudohipertrofică (forma Duchenne a distrofiei musculare sau forma copilăriei) este cea mai comună distrofie musculară (distrofiile musculare sînt tulburări genetice caracterizate prin degenerarea progresivă a fibrelor musculare; sînt clasificate după vîrsta debutului, rata progresiunii slăbiciunii musculare, distribuţia implicării musculare şi modul de transmitere). Incidenţa este de 0,14 : 1 000. Forma clasică apare numai la băieţi şi — în 50% din cazuri — boala se transmite sexlincat (în rest, cazurile apar sporadic, părînd să fie noi mutaţii).

Debutează *clinic* între 3—5 ani, rareori sub 3 ani, debutul fiind marcat de mersul dificil, dificultatea urcării scărilor şi hipertrofia muşchilor gambei. Datele anamnestice (copilul a stat tîrziu în şezut, a mers tardiv şi a alergat lent) indică de fapt un debut mult mai precoce. În evoluţie sînt interesaţi şi alţi muşchi decît ai gambei, în special deltoidul, brahioradialul şi limba, care sînt măriţi de volum. Muşchii hipertrofiaţi au iniţial o forţă considerabilă dar mai tîrziu aceşti muşchi măriţi de volum devin slabi, justificînd termenul de „pseudohipertrofie“ (creşterea volumului este datorată infiltraţiei grase). Mersul[1] este legănat, cu picioarele „aruncate“ şi depărtate între ele. Căderile sînt frecvente. Urcatul scărilor, pieptănatul şi ridicarea braţelor deasupra capului devin imposibile. Dacă copilul este ridicat din axilă, braţele îi cad peste mîinile examinatorului[2]. Este patognomonică succesiunea de mişcări necesare pentru trecerea din poziţia şezînd la cea verticală, pentru urcarea pe scaun sau pentru a se ridica de pe podea. Copilul se răsuceşte mai întîi pe o parte, apoi îşi flectează genunchii şi şoldurile. Fixînd braţele în extensie şi sprijinindu-se cu mîinile pe podea, îşi ridică trunchiul, ajungînd în poziţie genupectorală. Picioarele sînt împinse apoi înainte şi plantele se sprijină pe podea, în timp ce genunchii şi gambele sînt în extensie forţată. În sfîrşit, bolnavul îşi sprijină mîinile succesiv pe gleznă, pe genunchi şi apoi pe coapse, aducînd corpul în poziţie verticală. În ortostatism se observă o lordoză accentuată, cu proiectarea anterioară a abdomenului, pelvisului, sacrului şi vertebrelor lombare[3]. Musculatura este afectată simetric. Pseudohipertrofia este frecventă sau mai accentuată la moleţi, muşchii coapsei şi ai centurii scapulare. Uneori se asociază macroglosia. Atrofia este observată iniţial în porţiunea sternală a pectoralului mare, apoi cuprinde deltoidul, tricepsul, bicepsul şi muşchii anteriori ai coapsei. Atrofia începe la capătul tendinos, menţinînd reliefat muşchiul pe timpul contracţiei[4]. În unele cazuri se constată importante depozite subcutanate de grăsime, care realizează conservarea contururilor corpului. Progresiv, se ajunge la contracturi şi deformări scheletice. Reflexele tendinoase sînt iniţial normale, apoi diminuează şi în final dispar (cînd muşchii nu mai răspund la stimuli). Reflexele superficiale sînt nemodificate. Nu apar fasciculaţii. Răspunsul la stimulii electrici scade. Nu se observă reacţie de degenerescenţă. Obişnuit, apar crampe abdominale şi în muşchii picioarelor. Întoarcerea venoasă este inadecvată, ca urmare a pierderii tonusului muscular, provocînd apariţia cianozei. Bolnavii sînt surprinzător de frigurosi. În 1/3 din cazuri există întîrziere mintală favorizată de dificultăţile de şcolarizare. În 1/2—2/3 din cazuri apar şi anomalii E.E.G. Cardiomegalia şi insuficienţa cardiacă sînt simptome terminale. Cardiomiopatia este cauză de moarte subită.

---

[1] Muşchii hipertrofici ai moletului sînt mai puternici decît muşchii anteriori ai gambei, determinînd mersul digitigrad şi contractura tendonului calcanean.

[2] Demonstrează slăbiciunea muşchilor centurii scapulare. Uneori copilul devine incapabil să ridice braţele deasupra capului.

[3] Hipotonia (slăbiciunea) muşchilor centurii pelviene determină lordoza, mersul caracteristic şi dificultatea ridicării de pe podea.

[4] Atrofia musculaturii profunde apare în stadiile tardive.

În *evoluţie*, mersul devine imposibil către vîrsta de 12 ani, iar moartea survine de obicei înainte de vîrsta de 20 de ani la 75% din bolnavi. În formele cu debut tardiv supravieţuirea este mai îndelungată dar deficitul mintal este mai frecvent [1].

Paraclinic, enzimele serice, în special creatinfosfokinaza au valori de aproape 10 ori mai mari decît valorile normale, modificările survenind înainte ca slăbiciunea musculară să fi devenit evidentă (diagnosticul poate fi astfel stabilit chiar de la naştere. E.M.G. înscrie trasee miopatice constînd din scăderea amplitudinii şi duratei potenţialelor unităţii motorii [2].

Histopatologic, se găsesc leziuni de degenerescenţă a fibrelor musculare, cu variaţii de mărime, cu nuclei centrali şi înlocuirea fibrelor musculare cu grăsime şi ţesut conjunctiv.

Tratamentul este ineficient. Activitatea va fi menţinută atît cît este posibil, repausul prelungit grăbind apariţia atrofiilor. Vor fi interzise mişcările obositoare; alungirea tendonului calcanean uşurează mişcarea. Consultul genetic stabileşte rata riscului în formele sex-lincate: fraţii bolnavului au 50% riscul de a fi afectaţi iar surorile 50% riscul de a fi transmiţătoare. 60—80% dintre transmiţătoarele cunoscute au o creştere moderată a creatininfosfokinazei serice.

Distrofia musculară congenitală, cauză de hipotonie şi slăbiciune musculară la sugar, se transmite autozomal-recesiv. Debutează intrauterin; la naştere sînt prezente atrofia musculară profundă, contracturile şi limitarea mişcărilor articulare. Reflexele tendinoase se produc, dar sînt mult diminuate; sînt afectaţi muşchii respiratori (moartea se datorează insuficienţei respiratorii); lipsesc fasciculaţiile limbii (spre deosebire de boala Werdnig-Hoffmann). Nivelul enzimelor serice este mai puţin crescut decît în boala Duchenne. Bioptic, se observă leziuni musculare distrofice. În formele severe moartea survine în primul an de viaţă; în formele uşoare, mai tîrziu.

Distrofia miotonică [2] se transmite autozomal-dominant. Debutează de obicei la adult dar au fost descrise de asemenea cazuri la sugar şi copil. La copiii la care boala a debutat mai precoce, mama este frecvent afectată, sugerînd existenţa unui factor intrauterin de gravitate; pot fi prezente la naştere hipotonia şi dificultăţile de supt. La vîrsta de sugar există retard mintal şi de creştere iar la copil, slăbiciune musculară şi atrofie, în special la muşchii feţei, masticatori şi temporali. Există ptoză bilaterală (slăbiciunea musculară şi atrofia muşchilor membrelor, cu distribuţie distală, devin evidente mai tîrziu; copil mare sau adult). Prin percuţia muşchiului, prin inabilitatea relaxării pumnului şi electromiografic este demonstrabilă *miotonia*. Forma adultului prezintă cataractă, alopecie şi atrofie testiculară. Bioptic, muşchii prezintă leziuni distrofice. Tratamentul include administrarea procainamidei sau chininei. Sulfatul de chinină 0,3—1 g/zi ameliorează miotonia dar toleranţa este redusă. Procainamida se administrează în doză 0,25 g de 4 ori/zi, putîndu-se creşte doza la 2—4 g pe zi la copil şi 6 g/zi la adult. Se mai recomandă răşini schimbătoare de K şi prednison în doză de 5—15 mg/zi, în curse prelungite.

Boli ale nervilor periferici

Polinevrita „infecţioasă" sau sindromul Guillain-Barré. Este precedată cu 5—14 zile de o simptomatologie nespecifică, respiratorie sau gastrointestinală. *Etiologia* este necunoscută. Au fost incriminate infecţii virale (inclusiv mononucleoza infecţioasă) sau cu micoplasme, boala rezultînd din efectul toxic al infecției primare, prin acțiunea unui virus latent activat, sau prin infecție virală concurentă. Au fost postulate fenomene de autosensibilizare. Au fost incriminate de asemenea variate tulburări sistemice, alergice, metabolice, endocrine, toxice, neoplazice. Există o susceptibilitate crescută la vîrsta de 4—10 ani dar boala poate apărea și sub vîrsta de 1 an.

---

[1] Q. I. mediu la copiii cu boala Duchenne este cu 20 puncte sub media normală.

Diagnostic diferenţial: forma tardivă a bolii Werdinig-Hoffmann, cu miopatii endocrine, glicogenoza, musculară şi polimiozite. Pot fi luate de asemenea în discuţie unele paralizii cerebrale dar spasticitatea şi hiperreflexia sînt concludente.

[2] Boala Steinert.

Boala se caracterizează *clinic* prin grade variate de tulburări motorii și senzoriale sau o combinație de semne și simptome de nervi periferici și cranieni. Există paralizii simetrice, ascendente, bilaterale. În cele mai multe cazuri semnele periferice de nevrită se dezvoltă *simetric* la membrele inferioare, după o infecție acută a tractului respirator superior. Mușchii devin moi, reflexele tendinoase sînt abolite sau mult diminuate; reflexele cutanate se mențin; senzoriul este variabil afectat (pînă la pierdere). Apar crampe musculare și parestezii. Paraliziile simetrice progresează ascendent, implicînd adesea mușchii abdominali și toracici. La membre, paraliziile (flasce) sînt obișnuit mai accentuate *proximal* sau sînt distribuite egal

TABELUL 135

Boli neuromusculare particularități

	Neuron motor superior	Ganglioni bazali	Cerebel	Celulele cornului anterior	Nervi periferici	Mușchi
Forța musculară	Scăzută	Normală	Normală	Scăzută	Scăzută	Scăzută
Tonus muscular	Spasticitate	Hipotonie sau rigiditate	Hipotonie	Hipotonie	Hipotonie	Normal sau hipotonie
Coordonare	Scăzută	Scăzută	Scăzută	Normală	Normală	Normală
Mișcări involuntare	Absente	Coree, atetoză, distonie	Tremurătură intențională	Fasciculații	Absente	Absente
Reflexe osteotendinoase	Hiperactive	Normale	Slabe	Absente sau slabe	Absente sau slabe	Slabe
Semnul Babinski	Prezent	Absent	Absent	Absent	Absent	Absent
Deficit senzorial	Prezent	Absent	Absent	Absent	Prezent	Absent

Evoluția este progresivă cîteva zile pînă la 2 săptămîni și apoi paraliziile persistă mai mult timp, după care regresează complet, mușchii paralizați recăpătîndu-și progresiv funcțiile. Evoluția letală prin paralizie și insuficiență respiratorie sau prin suprainfecții este posibilă dar necomună. În *LCR* există disociație citoalbuminică, cu 10 sau sub 10 elemente pe mmc. (mononucleare) și proteinorahie mult crescută după prima săptămînă de boală. Gammaglobulinele pot fi crescute. Glicorahia este normală. Testul de transformare a limfocitelor este adesea modificat.

Diagnosticul diferențial se face în special cu poliomielita anterioară acută pe baza simetriei paraliziilor, a disociației citoalbuminice, precum și pe existența altor particularități (tabelul 136).

Terapeutic, corticosteroizii administrați precoce accelerează regresiunea.

TABELUL 136

Sindromul Guillain-Barré şi poliomielita anterioară acută

	Guillain-Barré	Poliomielită anterioară
Etiologie	Incertă: autosensibilizare, infecţii virale, reacţii toxice etc.	Poliovirus I, II şi III
Anotimp antecedente, prodroame	Orice anotimp. Simptome respiratorii şi gastrointestinale nespecifice cu 5—14 zile înainte	Sfîrşitul verii şi începutul toamnei. Imunizare inadecvată. Forme epidemice. Simptome respiratorii sau gastrointestinale urmate de o scurtă perioadă de linişte. Uneori, paralizii bulbare după amigdalectomie
Debut	Febra este neobişnuită. Slăbiciune musculară simetrică a membrelor inferioare, uneori rapid ascendentă la braţe, trunchi şi faţă. Dureri musculare, parestezii	Febră. Semne meningiene. Spasm şi senzaţie de tensiune dureroasă. Anxietate. Delir. Eventual, manifestări bulbare
Perioada de stare	Paralizii flasce *simetrice*, obişnuit mai accentuate *proximal* sau egal distribuite	Paralizii flasce, obişnuit *asimetrice*. Febră în primele zile. Sindrom encefalitic. Ocazional, edem papilar, ataxie. Tulburări autonomice
LCR	*Disociaţie citoalbuminică:* 10 sau sub 10 mononucleare pe mmc. Proteinorahie mult crescută după prima săptămînă de boală. Gammaglobulinele pot fi crescute. Glicorahie normală	Pleiocitoză aproximativ 250 de elemente pe mmc. cu predominenţa, în primele zile, a polinuclearelor, urmată de predominenţa monocitelor. Proteine frecvent crescute, 50—200 mg/dl
EMG	Denervare după 10—21 zile; viteza de conducere nervoasă *marcat* scăzută	Denervare după 10—21 zile. Conducerea nervoasă poate fi *uşor* încetinită
Alte examene paraclinice	Tentativă de identificare a cauzelor. Test de transformare a limfocitelor	Leucocitoză sanguină iniţială. Identificarea virusului în scaun şi faringe. Titru seric crescut al anticorpilor
Evoluţie şi prognostic	Evoluţie progresivă cîteva zile pînă la 2 săptămîni. În majoritatea cazurilor, regresiune completă. Insuficienţă respiratorie sau suprainfecţii posibile	Paraliziile sînt maxime după 3—5 zile de la debut. Atrofie musculară precoce. Evoluţie variabilă după extensiune şi severitate. Insuficienţa respiratorie şi suprainfecţiile sînt ameninţătoare

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE INTRACRANIANĂ

Este un complex simptomatic care apare ca urmare a creşterii conţinutului volumului cranian peste limitele de toleranţă ale cutiei craniene. Craniul este o cutie rigidă care nu este „deschisă în exterior" decît prin intermediul sistemului vascular. Structurile intracraniene includ sistemul nervos central, meningele, patul vascular (considerabil, cu o componentă arterială şi una venoasă), lichidul cefalorahidian (presiune 50—180 mm apă, în medie 120 mm apă, presiunea fiind egală cu presiunea intracraniană). Modificări volumetrice ale uneia sau mai multor structuri se soldează cu modificarea presiunii LCR, modificări ale volumelor relative ale celorlalte structuri intracraniene sau ale ambelor componente. Sînt implicate în producerea acestui sindrom, izolat sau concomitent, *procese expansive intracraniene* „înlocuitoare de spaţiu" care prin creşterea progresivă a volumului intră în competiţie cu conţinutul intracranian normal; *acumulare excesivă de lichid cefalorahidian* (hidrocefalie); *mărirea patului vascular* (arterial sau venos); *edemul cerebral acut* (perifocal sau generalizat).

Creşterea patologică a presiunii intracraniene este generată de numeroase cauze, prin mecanisme patogenice variate. Se produce un dezechilibru între conţinătorul aproape inextensibil şi conţinutul intracranian, care tinde să-şi mărească volumul. Acest dezechilibru corespunde clinic şi paraclinic unor simptome şi semne care se înmănunchiază într-un sindrom unitar.

Diagnosticul de sindrom se bazează iniţial pe patru simptome care atrag atenţia: cefaleea, vărsăturile, edemul papilar şi tulburările de conştienţă. *Cefaleea*, survenită de mai mult sau mai puţin timp (spre deosebire de meningită în care se instalează extrem de acut), este cu atît mai greu de recunoscut cu cît copilul este mai mic, putînd fi exagerată de efort, decubit sau tuse. *Vărsăturile*[1] sînt frecvente şi pot antrena deshidratare acută. *Edemul papilar* este vizibil la examenul fundului de ochi. *Tulburările de conştienţă* sînt variabile, de la obnubilare sau somnolenţă la comă profundă. Dacă la aceste simptome sau semne se adaugă redoarea cefii, confuzia cu meningita acută este foarte posibilă[2]. Se va ţine seama că pe cînd în meningită simptomele şi semnele se instalează rapid, în hipertensiune intracraniană survin lent, progresiv şi că redoarea cefii poate fi dureroasă. În unele cazuri, tabloul clinic este mai complex, existînd în plus *accese hipertonice* (extensia bruscă a membrelor inferioare şi pronaţia membrelor superioare, opistotonus); *tulburări vegetative* (puls, tensiune arterială, respiraţie, reacţii vazomotorii ale feţei); *semne neurologice de focar, de localizare* (hemiplegie, monoplegie, hemianopsie[3], afazie, tulburări cerebeloase[4]). Pot exista de asemenea: modificări ale personalităţii (apatie, tulburări de somn şi mod de alimentare), mărirea bruscă a circumferinţei craniene şi bombarea fontanelei, dacă suturile sînt dehiscente; semne de compresiune asupra structurilor adiacente (pentru fosa posterioară: torticolis, semne de nervi cranieni, semne de tract piramidal, durere suboccipitală)[5].

Radiografic, creşterea presiunii intracraniene se materializează prin dehiscenţa suturilor, erodarea apofizelor clinoide posterioare şi subţierea aripilor sfenoide, impresiuni digitale. Se pot găsi calificări intracraniene supraselare în craniofaringiom sau asimetrice în oligodendroglioame. Foramenul optic este mai larg de 8 mm şi are forma literei J, sau de pară sau de banană în gliomele optice. Tomografia axială computerizată este o metodă foarte eficientă. Angiografia cerebrală permite diferenţierea unei tumori de o malformaţie vasculară. Ventriculografia se practică fie independent, fie după angiografie, putînd investiga hidrocefalia sau tumori ale liniei mediane infra- sau supratentoriale. Pneumoencefalografia evidenţiază glioame de trunchi cerebral, gliom optic sau craniofaringiom; permite o mai bună delimitare a leziunilor infratentoriale după ventriculografie. Electroencefalografia poate permite localizarea în aproximativ 70% din tumorile supratentoriale; pot apărea şi false localizări. Echoencefalografia este recomandată pentru localizarea rapidă a hidrocefaliei, hemoragiei subdurale etc. Scintigrafia este eficientă în tumori.

Tumorile intracraniene (v. cap. XIII)

Hidrocefalia

Este un sindrom de ectazie a ventriculilor cerebrali, survenită ca rezultat al unui decalaj dintre presiunea intraventriculară şi tensiunea substanţei cerebrale. La sugar şi copil se insoţeşte in mod obişnuit de macrocefalie.

---

[1] Fără greaţă, înainte de masă.

[2] Uneori survine hernierea amigdalelor.

[3] Alte semne oculare: diplopie, vedere înceţoşată.

[4] Semne cerebeloase: ataxie, dismetrie, nistagmus.

[5] Dificultăţi progresive de vorbire asociate cu convulsii sugerează implicarea parietală sau frontoparietală. Scăderea în greutate—tumori diencefalice; obezitatea—tumori hipotalamice.

Etiologic (tabelul 137) şi *patogenic*, este vorba de un *baraj* în calea fluxului lichidului cefalorahidian. Cel mai frecvent este interesat apeductul dintre ventriculul III şi IV (stenoză sau atrezie), orificiul Luschka şi Magendie (sindrom Dandy-Walker); intervin, de asemenea, malformaţia Arnold-Chiari (trei tipuri), malformaţia artero-venoasă a marei vene Galen (se produce comprimarea apeductului), blocarea orificiului interventricular (Moro). Există *cauze* intrauterine şi postnatale (infecţie, hemoragie). Tumorile şi hematoamele sînt, de asemenea, cauze de hidrocefalie. În afară de tipul obstructiv (baraj) există şi un tip *neobstructiv (hipersecretor)* de hidrocefalie (prin papilom al plexului coroid).

TABELUL 137

Hidrocefalia: cauze

Hidrocefalie obstructivă	Hidrocefalie comunicantă
Stenoza apeductului: — congenitală — dobîndită (postinfecţioasă) Tumori cerebrale Malformaţia venei Galen Hematomul subdural al fosei posterioare Malformaţia Dandy-Walker	Malformaţia Arnold-Chiari Postinfecţioasă (meningită, toxoplasmoză, citomegalie) Secundară hemoragiei subarahnoide Secundară producerii excesive de LCR (papilom al plexului coroid) Boli ale ţesutului conjunctiv (acondroplazie, Hurler) Intoxicaţie cu vitamina A

Clinic (fig. 153 şi 154 A şi B), manifestările variază în funcţie de cauză, vîrsta debutului şi rapiditatea dezvoltării hidrocefaliei. Pînă la vîrsta închiderii fiziologice a fontanelelor semnele şi simptomele de hipertensiune intracraniană sînt minime dar cicumferinţa craniană creşte rapid, depăşind cu mult media vîrstei şi sexului. Fontanela mare în

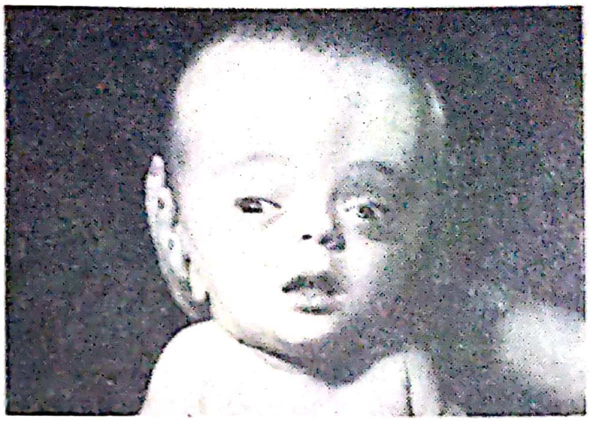


Fig. 153. Hidrocefalie.

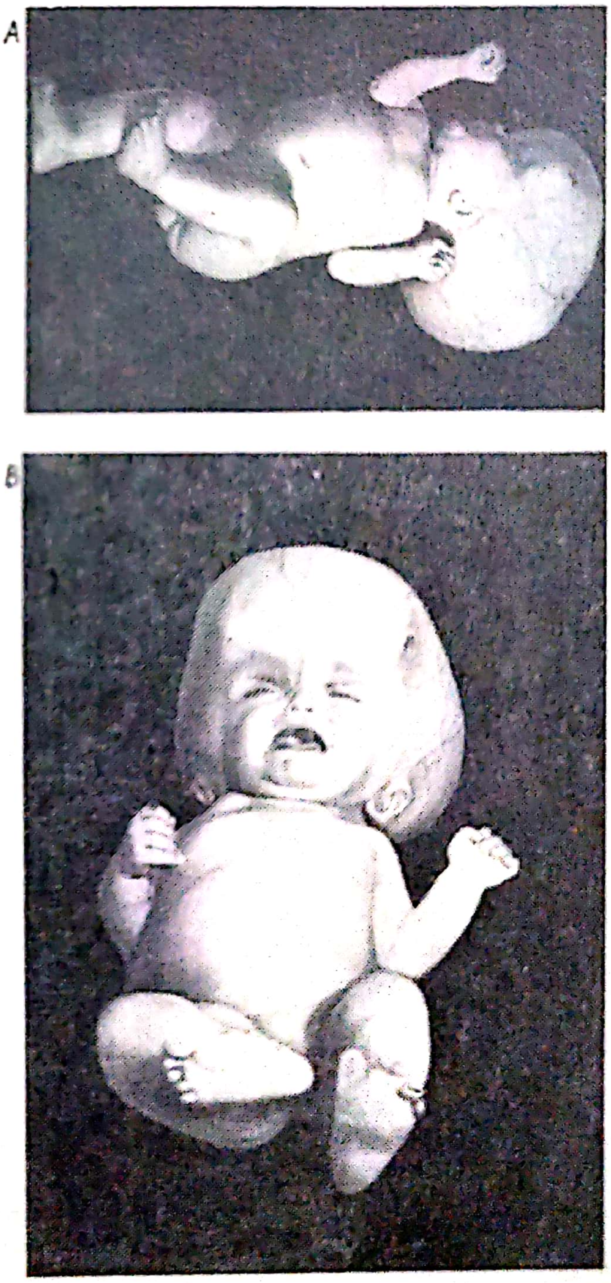


Fig. 154. A şi B. Hidrocefalie monstruoasă .

tensiune (bombează), bosele frontale şi privirea în „apus de soare“ completează tabloul. În cazurile în care hidrocefalia se dezvoltă rapid, apar vărsături, iritabilitate şi dificultăţi de vedere şi mers. Dacă hipertensiunea intracraniană este semnificativă, apar — la orice vîrstă — paralizii. Examenul LCR poate furniza date utilizabile pentru deducţii etiologice (hiperalbuminorahie în papilomul plexului coroid şi, ocazional, după infecţii sau hemoragii). Glicorahia scăzută poate fi indiciu de infecţie prezentă sau precedentă, sau de neoplazie (leucoză, neuroblastom); pot fi, de asemenea, evidenţiate celule tumorale LCR.

Radiografia standard poate înregistra mărirea cutiei craniene, semne de hipertensiune intracraniană („amprente“), calcificări intracraniene, perete occipital plat (sugestiv de sindrom Dandy-Walker). *Pneumoencefalografia* pe cale lombară sau *ventriculografia gazoasă* pot evidenţia ectazia ventriculară şi sediul obstrucţiei (barajului).

Diagnosticul diferenţial are ca principal „reper“ macrocefalia. Sînt luate în discuţie megalocefalia nepatologică (familială); craniul mare rahitic; hematomul subclural subacut sau cronic, dacă este bilateral; hidranencefalia; boli degenerative ale SNC; displazii osoase; gigantismul cerebral; tumori cerebrale; „pseudotumor cerebri” (hipertensiune intracraniană fără hidrocefalie).

Complicaţiile sînt numeroase: deteriorare cerebală, ruperea peretelui craniocerebral (accident rar) — în cazuri neoperate — (infectarea LCR este de asemenea posibilă); blocarea şuntului, infecţii (septicemie, meningită, ventriculită, cel mai frecvent cu stafilococ alb coagulazo-pozitiv), hematom subdural (prin ventricul mărit); tulburări electrolitice — în cazurile operate.

Tratamentul are în vedere, în primul rînd recunoaşterea precoce a hidrocefaliei, prin măsurarea craniului, examenul fizic şi examene radiologice. După stabilirea diagnosticului, observaţia atentă se adresează cu precădere aprecierii stării generale şi circumferinţei craniene. Dacă starea generală se menţine satisfăcătoare şi creşterea craniului „se domoleşte“ se consideră că hidrocefalia s-a oprit în evoluţie şi actul chirurgical poate fi temporizat. Chirurgical, se practică variate tehnici de *shunt* (ventriculojugular ventriculoarterial, ventriculoperitoneal ventriculopleural). Se practică de asemenea, în legătură cu boala de bază, ventriculostomie, plexectomie coroidă directă. Postoperator, eficienţa *shunt*-ului va fi urmărită profilactic (radiografii craniene în serie, testare manometrică a presiunii ventriculare, estimare echoencefalografică.

Prognosticul este rezervat. La neoperaţi rata supravieţuirii după 10 ani este de aproximativ 25%. La operaţi rata creşte la 60%, o jumătate din bolnavi putîndu-se autosupraveghea.

RETARDUL MINTAL

Există o mare varietate de boli care, primitiv sau secundar, generează retard mintal. Cele mai multe au fost descrise la alte capitole. Cîteva relaţii etiologice şi semeiologice sînt înscrise în tabelele 138 şi 139.

TABELUL 138

Retardul mintal (clasificare etiologică)

I. *Cauze prenatale*
  A. *Eredopatii* (boli genetice)
    1. Erori metabolice congenitale: a) aminoacidopatii: fenilcetonurie, histidinemie, homocistinurie, boala „urinii cu miros de hambar de ovăz“, leucinoza, hipervalinemia, hiperlizinemia, aciduria argininosuccinică, citrulinemia, prolinuria, hiperglicinemia etc.; b)galactozemia; c) lipidozele cerebrale

TABELUL 138 (continuare)

2. Boli cerebrale demielinizante
3. Gargoilism
4. Anomalii craniene: hidrocefalii congenitale, craniostenoze, microcefalie primară
5. Ectodermoze congenitale: scleroza tuberoasă, neurofibromatoza, angiomatoza cerebrală
6. Cromozomopatii: sindromul Down, alte aberaţii

B. *Fetopatii şi embriopatii* infecţioase: sifilis, toxoplasmoză, boala cu incluzii citomegalice, rubeola congenitală

C. *Iradierea fătului*

D. *Icterul nuclear* (encefalopatia bilirubinică)

E. *Hipotiroidismul congenital*

F. *Cauze prenatale necunoscute* sau *insuficient precizate, de origine maternă:* anomalii placentare, toxemie gravidică, prematuritate, infecţii, traumatisme, deficienţe nutriţionale, toxice, administrarea unor medicamente.

II. *Cauze la naştere:* infecţii, traumatisme cerebrale (encefalopatia traumatică), hemoragii, anoxie, hipoglicemie

III. *Cauze postnatale*

A. *Neuroinfecţii:* meningite, encefalite, abces cerebral

B. *Traumatisme cerebrale postnatale*

C. *Intoxicaţii* (plumb, CO şi altele)

D. *Accidente vasculare cerebrale*

E. *Encefalopatii de postimunizare* (antivariolic, antipertusis, antirabic etc.)

IV. *Cauze neidentificate:* encefalopatii cronice infantile

TABELUL 139

Diagnosticul diferenţial al unor aminoacidopatii cu retard mintal ca principal semn

	Fenilcetonurie	Histidinemie	Homocistinurie	*Oasthouse disease*	Leucinoză	Hipervalinemie	Hiperlizinemie	Acidurie argininosuccinică	Citrulinemie	Prolinurie	Hiperglicinemie
Retard mintal	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++	++
Convulsii	+	+	+	—	+	—	—	+	+	++	+
Spasm în flexie	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hipertonie	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Hipotonie	—	—	—	—	—	+	++	—	+	—	—
Tulburări de vorbire	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ataxie	—	—	—	—	+	—	—	+	—	—	—
Tulburări oculare	—	—	++	—	—	—	—	—	—	—	—
Crize de comă	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	++
Vărsături	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	++
Tulburări respiratorii	—	—	—	+	++	+	—	—	—	—	—

ANEXĂ

CREŞTERE ŞI DEZVOLTARE

TABELUL I

Standarde antropometrice medii (greutate şi lungime)

Vîrsta	Greutatea (kg)		Lungimea (cm)	
	♂	♀	♂	♀
1	2	3	4	5
Naştere	3,40	3,36	50,6	50,2
1 lună	4,10	4.00	53,5	52,6
2 luni	5.00	4,80	57,4	56,4
3 luni	5,72	5,62	60,4	59,5
4 luni	6.50	6,20	62,5	61,5
5 luni	7,10	6,80	64,5	63,5
6 luni	7,58	7,26	66,4	65,2
7 luni	8,20	7,80	68,2	67,2
8 luni	8.70	8,30	69,9	68,9
9 luni	9,07	8,71	71,2	70.1
10 luni	9,50	9,10	72,8	71,8
11 luni	9.80	9.50	74,0	73,0
1 an	10,07	9,75	75,2	74,2
15 luni	10,75	10.43	78,5	77,6
18 luni	11,43	11,11	81,80	80,9
2 ani	12.56	12,29	87,5	86,6
2 1/2 ani	13,61	13,43	92,1	91,4
3 ani	14,61	14,42	96,2	95,7
3 1/2 ani	15,56	15,38	99,8	99,5
4 ani	16,51	16,42	103,4	103,2
4 1/2 ani	17,42	17.46	106,7	106,8
5 ani	18.37	18.37	108,7	109.1
5 1/2 ani	20.68	19,96	114,4	112,8
6 ani	21,91	21.09	117,5	115,9
6 1/2 ani	23,22	22.41	120,8	119,1

TABELUL I (continuare)

1	2	3	4	5
7 ani	24.54	23,68	124,1	122,3
8 ani	27,26	26,35	130.0	128,0
8 1/2 ani	28,61	27,67	132,8	130.5
9 ani	29,94	28.94	135.5	132,9
9 1/2 ani	31.30	30,44	137,9	135,8
10 ani	32,61	31,89	140.3	138,6
10 1/2 ani	33,93	33,79	142.3	141.7
11 ani	35,20	35.74	144,2	144.7
11 1/2 ani	36,74	37,74	146,9	148.1
12 ani	38,28	39.74	149.6	151,9
12 1/2 ani	40,23	42,37	152.3	154,3
13 ani	42.18	44,95	155	157.1
13 1/2 ani	45,50	47,04	158,9	158.4
14 ani	48,81	49.17	162,7	159.6
14 1/2 ani	51,66	50.35	165.3	160.4
15 ani	54,48	51,48	167.8	161.1
15 1/2 ani	56,65	52.30	169,7	161.7
16 ani	58,83	53.07	171,6	162.2
16 1/2 ani	60.33	53.57	172.7	162.4
17 ani	61.78	54.02	173.7	162.5
17 1/2 ani	62.41	54.20	174.1	162.5
18 ani	63.05	54.39	174.5	162.5

Notă. În primele 4 luni de viaţă *creşterea ponderală* medie este de 25 g zi, rezultînd o creştere lunară medie de 750 g şi un spor ponderal global, pe 4 luni, de 3 kg (în acest mod, sugarul îşi dublează greutatea la 4 luni). Între lunile a 5-a şi a 8-a creşterea ponderală medie zilnică este de 16—18 g, iar creşterea lunară medie, de 500 g, realizîndu-se un spor

TABELUL I (continuare)

de încă 2 kg. În a 9-a pînă la a 12-a lună se înregistrează o creştere zilnică medie de 8—10 g şi o creştere lunară medie de 250 g. În acest mod, la 1 an sugarul îşi triplează greutatea.

Între 1 şi 2 ani creşterea medie este de 3 kg (250 g lunar), astfel că la 2 ani copilul are o greutate de 4 ori mai mare decît la naştere. Calcularea *aproximativă* a greutăţii copilului mai mare de 1 an se poate face cu formula: $x = M + 2v$, în care M este greutatea copilului la 1 an şi v este vîrsta în ani.

Creşterea staturală este aproximativ de 4 cm în prima lună. Sugarul creşte apoi cu cîte 3 cm în lunile a 2-a şi a 3-a şi cu 2 cm în luna a 4-a. Din luna a 5-a şi pînă la 1 an, sugarul creşte cu cel puţin 1 cm pe lună, astfel că la 1 an măsoară cu cel puţin 20 cm mai mult decît la naştere. Între 1 şi 2 ani copilul creşte cu 10—12 cm (cu 1 cm pe lună). Talia copilului poate fi calculată *cu aproximaţie*, după vîrsta de 2 ani, cu următoarea formulă $L = 80 + 5v$ în care v este vîrsta în ani.

TABELUL II

Standarde antropometrice (circumferinţa craniană şi toracică)

Vîrsta	Circumferinţa craniană (cm)		Circumferinţa toracică (cm)	
	♂	♀	♂	♀
Naştere	35.3	34.7	33.2	32.9
3 luni	40.9	40.0	40.6	39.8
6 luni	43.9	42.8	43.7	43.0
9 luni	46.0	44.6	46	45.4
1 an	47.3	45.8	47.6	47.0
15 luni	48	46.5	48.6	47.9
18 luni	48.7	47.1	49.5	48.8
2 ani	49.7	48.1	50.8	50.1
2 1/2 ani	50.2	48.8	51.7	51.2
3 ani	50.4	49.3	52.4	51.9
3 1/2 ani	50.5	49.7	53.1	52.5
4 ani	50.7	50.1	53.7	53.1
5 ani	51.2	50.4	55	54.2

TABELUL III

Suprafaţa aproximativă, în m², raportată la greutate, în kg

1—5 kg ......$m^2 = 0{,}05 \times kg + 0{,}05$
6—10 kg ......$m^2 = 0{,}04 \times kg + 0{,}10$
11—20 kg ......$m^2 = 0{,}03 \times kg + 0{,}20$
21—40 kg ......$m^2 = 0{,}02 \times kg + 0{,}40$

Suprafaţa corporală aproximativă a diferiţilor echivalenţi corporali (după R. Richie şi N. Talbot)

5 kg	0.25 m²	35 kg	1.2 m²
7,5 kg	0.32 m²	40 kg	1.3 m²
10 kg	0.45 m²	45 kg	1.4 m²
12,5 kg	0.55 m²	50 kg	1.5 m²
15 kg	0.60 m²	55 kg	1.6 m²
17,5 kg	0.70 m²	60 kg	1.65 m²
20 kg	0.80 m²	65 kg	1.7 m²
25 kg	0.95 m²	70 kg	1,75 m²
30 kg	1.05 m²		

Suprafaţa corporală aproximativă (după H. K. Silver, parţial)

Greutatea (kg)	Vîrsta aproximativă	Suprafaţa (m²)
3	Nou-născut	0.2
6	3 luni	0.3
10	1 an	0,45
20	5 1/2 ani	0.8
30	9 ani	1
40	12 ani	1.3
50	14 ani	1.5
65	Adult	1.7
70	Adult	1.76

Notă. Suprafaţa corporală se poate calcula *aproximativ* şi cu formula: $\frac{4 \times g(kg) + 7}{g(kg) + 90}$

TABELUL IV

Ordinea normală, cronologică, a apariţiei punctelor de osificare

	La naştere	1 an	2 ani	3 ani	4 ani	5 ani
Umăr	0	Capul humerusului (3 luni).	Marea tuberozitate.			
Mînă	0	Hamatum (osul cu cîrlig): 4 luni; Capitatum (osul mare): 6 luni; Ep. radiusului.		Triguetrum (piramidal). Ep. metacarpiene Ep. falangiene.	Lunatum (os semilunar).	Trapezium. Scafoid.
Cot	0		Capitellum.			Capul radiusului.
Şold	0	Capul femurului.			Marele trochanter.	
Genunchi	Epifiza femurului şi tibiei				Capul fibulei (peroneu)	Rotula.
Picior	Cuboid	Cuneiform extern. Ep. tibiei.	Epifiza fibulei (peroneu).	Cuneiform intern. Ep. metatarsiene.	Cuneiform mijlociu. Navicular (scafoid)	

TABELUL V

Cronologia dentiţiei umane (dinţii primari sau „căzători")

	Erupţie		Cădere	
	Maxilar	Mandibular	Maxilar	Mandibular
Incisivii centrali	6— 8 luni	5— 7 luni	7— 8 ani	6— 7 ani
Incisivii laterali	8—11 luni	7—10 luni	8— 9 ani	7— 8 ani
Caninii	16—20 luni	16—20 luni	11—12 ani	9—11 ani
Primii molari	10—16 luni	10—16 luni	10—11 ani	11—12 ani
Molarii secunzi	20—30 luni	20—30 luni	10—12 ani	11—13 ani

TABELUL VI

Dentiția secundară sau permanentă

	Calcificare		Erupție	
	Începe la	Completă la	Maxilar	Mandibulă
Incisivii centrali	3— 4 luni	9—10 ani	7— 8 ani	6— 7 ani
Incisivii laterali	Maxilar 10—12 luni Mandibular 3— 4 luni	10—11 ani	8— 9 ani	7— 8 ani
Caninii	4— 5 luni	12—15 ani	11—12 ani	9—11 ani
Premolarii I	18—21 luni	12—13 ani	10—11 ani	10—12 ani
Premolarii II	24—30 luni	12—14 ani	10—12 ani	11—13 ani
Molarii I	naștere	9—10 ani	6— 7 ani	6— 7 ani
Molarii II	30—36 luni	14—16 ani	12—13 ani	12—13 ani
Molarii II	Maxilar 7—8 ani Mandibular 8—10 ani	18—25 ani	17—22 ani	17—22 ani

TABELUL VII

Dezvoltarea neuropsihică a sugarului

Vîrsta în luni	Activitatea motorie reflexă și voluntară	Relații (comportări) sociale	Auz și vorbire	Privirea și activitatea manuală
1	Poziție (atitudine) în flexie; ridică capul pentru cîteva secunde; întoarce capul dintr-o parte în alta; în suspensie ventrală nu-și ține capul; în poziție culcată stă în flexie generalizată sau chiar ușoară contractură. Reflex Moro activ; apucare reflexă activă; reflexe osteotendinoase exagerate sau moderate; răspuns Landau absent (nu-și menține poziția cînd e suspendat).	Ridicat în brațe se liniștește.	Tresare la sunete.	Poate fixa privirea în direcția luminii; urmărește lumina cu privirea; „ochi de păpușă“, mișcări ale ochilor de jur-împrejur.
2	Membre mai extinse; ridică capul cînd este pus cu fața în jos (bărbie ținută în sus, bărbie liberă); în suspensie ventrală ține pentru scurt timp capul în același plan cu corpul; postura tonică a cefii este predominantă; în poziție șezînd capul cade posterior.	Zîmbește.	Ascultă sunetul de clopot sau jucăria sunătoare.	Mișcă ochii în sus, în jos și lateral; urmărește persoanele; urmărește pentru puțin timp un obiect în mișcare.

TABELUL VII (continuare)

Vîrsta în luni	Activitatea motorie reflexă şi voluntară	Relaţii (comportări) sociale	Auz şi vorbire	Privirea şi activitatea manuală
3	Mişcă bine membrele; ridică capul cu mare uşurinţă; suspendat ventral susţine capul în plan cu corpul; poziţie tonică predominantă a cefii; în poziţie şezînd cade pe spate.	Zîmbeşte la contactul cu persoanele.	Ascultă vocea şi gîngureşte, cercetează cu ochii în direcţia sunetului.	Îşi mută privirea de la un obiect la altul; urmăreşte un obiect rotit la 180°.
4	Ridică capul şi îşi înclină toracele; suspendat, ţine capul în plan superior; extinde braţele. În poziţie culcată postură tonică a cefii predominantă. În poziţie şezîndă ţine capul în urmă pentru a compensa parţial tracţiunea corpului înainte. Începe să aibă controlul capului la mişcarea de răsucire. Spatele apare rotunjit. Execută mişcări de apărare şi reacţii selective de retragere. Nu se mai produce reflexul Moro tipic.	Este docil; răspunde prin zîmbet la zîmbetul examinatorului. Realizează un contact social mai îndelungat.	Întoarce capul la sunet. Ascultă muzica. Spune: „aa“, „nga“.	Agită jucăria, scapă obiectele; trage o hîrtie de pe faţă.
5	Ţine capul ridicat fără să-i cadă pe spate. Corpul rămîne aproximativ în axul vertical. Culcat, are o postură simetrică predominantă. Şezînd, nu mai compensează tracţiunea trunchiului cu ajutorul capului care nu mai se apleacă în urmă (trunchiul suportă bine poziţia şezîndă). Staţiunea: împinge picioarele cînd este ţinut ridicat.	Se joacă cu o persoană. Poate arăta nemulţumire dacă contactul social îl deranjează. Este excitat de vederea mîncării. Poziţia şezîndă îl bucură.	Rîde tare, zgomotos (hohoteşte).	Strînge cubul în mînă şi îl reţine. Duce obiectele la gură. Zăreşte de departe un ghemotoc.
6	Se ridică prin încheieturile mîinii.	Întoarce capul la persoana care vorbeşte.	Gîngureşte sau bolboroseşte.	Ia un cub de pe masă.
7	Se răsuceşte de pe faţă pe spate.	Bea cu cana.	Emite 4 sunete diferite.	Priveşte obiectele în cădere.
8	Încearcă să se tîrască viguros. Ridicat: se poate rezema. Culcat: ridică capul; se rostogoleşte. Şezînd: îşi susţine pelvisul	Priveşte imaginea din oglindă şi se bucură. Gîngureşte. O preferă pe mamă. În contactul social	Ţipă pentru atragerea atenţiei. Emite sunete vocale, poli-	Întinde mîna, strînge obiecte mari, trece o jucărie dintr-o mînă în alta foloseşte radial palma pentru strîns.

TABELUL VII (continuare)

Vîrsta în luni	Activitatea motorie reflexă și voluntară	Relații (comportări sociale)	Auz și vorbire	Privirea și activitatea manuală
	are spatele rotunjit; se poate sprijini înainte pe mîini. Stațiunea: își suportă greutatea; sare activ (țopăie).	reacționează la schimbări emoționale.	silabe.	
9	Se întoarce împrejur pe podea.	Ajută la ținerea cănii pentru a bea.	Spune „mama" sau „da-da".	
10	Stă bine în poziție șezîndă fără suport, cu spatele drept, Stă în picioare susținut și se tîrăște sau merge greoi, susținut.	Reacționează la pronunțarea numelui. Rîde cînd se privește în oglindă.	Ascultă ceasul. Emite repetitiv sunete (inclusiv consonante).	Prinde obiectele cu policele și arătătorul, apucă cu mișcare de clește. Descoperă jucăria ascunsă. Încearcă să recupereze obiectul căzut. Eliberează obiectul apucat de altă persoană. Manipulează două obiecte, izbind unul de celălalt.
11	Se ridică singur în picioare	Își suge degetul.	Emite 2 cuvinte cu înțeles.	Prinde ca un clește.
12	Merge în țarc, susținîndu-se cu o mînă. Face „croaziere" prin cameră, susținîndu-se de mobilă.	Se joacă după model (imită). Se joacă cu mingea.	Emite mai mult de 2 cuvinte.	Apucă obiectul nu numai cu policele și indexul (ca în clește) și îl remite la solicitare sau îl reține intenționat.

TABELUL VII

Diferențierea sexuală pubertară

Vîrsta	Fete	Băieți
9—10 ani	Dezvoltarea oaselor bazinului.	—
10—11 ani	Încep să se dezvolte sînii și mameloanele	Încep să se dezvolte testiculele, scrotul și penisul.
11—12 ani	Apare părul pubian; se dezvoltă organele genitale externe și interne.	—
12—13 ani	Areolele mamare se pigmentează; sînii sînt bine dezvoltați.	Apare părul pubian.
13—14 ani	Apare părul axilar; prima menstruație (inițial poate fi anovulară).	Cresc rapid testiculele și penisul.
14—15 ani	Apte de a fi fecundate; pot purta sarcina.	Apare părul axilar; se schimbă timbrul vocii.
16—17 ani	Vocea mai profundă; prezintă frecvent acnee juvenilă.	Se maturizează spermatozoizii.
18—19 ani	Încetează creșterea scheletului.	Apare părul pe față, trunchi și membre; acnee juvenilă frecventă.
21—23 ani	—	Încetează creșterea scheletului.

1600
4305 447

= 0,1

VALORI BIOCHIMICE ȘI HEMATOLOGICE NORMALE ÎN SÎNGELE PERIFERIC

Acetonă (corpi cetonici, ser): 0.3—2 mg/100 ml; calitativ: acetonamia = reacție negativă.

Acid alfa-cetoglutaric (sînge): 8—10 mg/100 ml.

Acid ascorbic (ser): 0.5—1.5 mg/100 ml.

Acid citric (citremia) în plasmă: 1.6—2.7 mg/100 ml; în sînge (citremia): 1.3—3.4 mg/100 ml.

Acid folic (ser): > 6 ng/ml; hematii: > 160 ng/ml.

Acizi grași liberi (ser): 0.4—0.9 mEq/l; 230—380 mcg/100 ml (foarte variabil la copilul mic).

Acid lactic (ser): 5—20 mg/100 ml; lactacidemia: 20—25 mg/100 ml la sugar.

Acidobazic: echilibrul (sînge, Astrup și alte metode): pH: 7.36—7.42; variații de vîrstă în sîngele arterial: nou-născut: 7.27—7.47; la celelalte vîrste: 7.35—7.45; P_{CO_2}: 35—45 mm Hg, în sîngele arterial; 40—50 mm Hg, în sîngele venos; CO_2: în serul din sîngele venos: nou-născut: 19—27 mEq/l; sugar: 20—28 mEq/l; copil: 18—27 mEq/l; la celelalte vîrste: 23—29 mEq/l; în sîngele arterial valorile sînt mai scăzute cu 2 mEq/l; B.S. (bicarbonat standard): sînge: 21.3—24.8 mEq/l; plasmă: 21—25 mEq/l; B.B. („buffer" base, bază tampon): 46—52 mEq/l; B.E. (excesul de bază): —2.3 pînă la +2.3 mEq/l (—4 pînă la +2 mEq/l, după B. Wood).

Acid piruvic fix (sînge): 0.7—1.2 mg/100 ml.

Acid uric (plasmă, ser): 2—3.8 (pînă la 6) mg/100 ml. La naștere cantitatea este identică cu a mamei.

Albumină: ser: premature: 3.6—4.8 g/100 ml; nou-născut: 3.6—5.4 g/100 ml; sugar: 4.4—5.3 g/100 ml; celelalte vîrste: 4.0—5.8 g/100 ml;

Aldolază (ser): 4—10 u.i./l; sugar: 1.5—18.8 u.i./l; copil: 2.3—13.5 u.i./l; celelalte vîrste: 2.3—11.3 u.i./l.

Alfa-l-antitripsină: 0.8—1.6 mg inhibiție/100 ml.

Alfa-l-fetoproteină: nedetectabilă.

Amilază (plasmă, ser): 20—70 u. Somogyi (la sugar 24—140 u.) sau 6—33 Close-Street u./100 ml; sau: 0—2 500 u. i./l la nou-născut; 160—3 700 u.i./l la sugar și copil; 1 200—3 200 u.i./l la celelalte vîrste.

Amoniu: plasmă: 3—35 mcg/100 ml; sînge total: 100—200 mcg/100 ml, la premature și sugar icteric; 90—150 mcg/100 ml la nou-născut și sugar; 40—80 mcg/100 ml la copil; 20—120 mcg/100 ml la celelalte vîrste.

ASLO (ASO, Antistreptolizin O, titru): normal: pînă la 200 u. Todd/ml; 200—2 500 u. Todd/ml în infecții streptococice recente.

Antigenul asociat hepatitei (Australia): nedetectabil.

Apă: sînge total: 79—81 g/100 ml; ser: 91—92 g/100 ml; hematii: 64—65 g/100 ml.

Azot aminat (aminoacidemie) (ser, plasmă): 3,0—5,0 (6,0) mg/100 ml, cu cifre superioare la premature și nou-născut. Fenilalanină: 0.7—3.5 mg/100 ml; prolină: 14—32 mcg/1000 ml; glutamină: 6—12 mg/100 ml; citrulină: 0.3—1 mg/100 ml.

Azot neproteic (plasmă, ser): 19—25 mg/100 ml; (sînge total): 25—40 mg/100 ml.

Azot ureic: sînge total: 7—15 mg/100 ml; plasmă: 10—17 mg/100 ml.

Baze totale: 144 (150)—156 mEq/l pentru coloana cationilor, din care 140—150 mEq/l este Na; 295—310 mEq/l pe ansamblul ionogramei.

Bilirubină totală. Plasmă, ser: 0—1 mg/100 ml. La nou-născut depășește 1 mg/100 ml (pînă la 3 mg/100 ml la nou-născutul cu icter fiziologic). Bilirubină directă: 0.03 mg/100 ml. Indice icteric: 4—6 unități.

Bioxid de carbon puternic combinat: 20—27 mEq/l.

Bromsulfaleină, 5 mg/kg. corp (B. S. P.): < 5% la 45 de minute.

Bromură (ser): 0.7—1 mcg/100 ml.

Calciu (plasmă, ser): 9—12 mg/100 ml sau 5—6 mEq/l. Calciu ionizat, difuzibil (ser): 5—5.5 mg/100 ml sau 2.1—2.6 mEq/l; nou-născut: 3.7—7.0 mEq/l; sugar: 5.2—6.0 mEq/l; copil: 5.0—5.7 mEq/l; celelalte vîrste: 4.5—5.7 mEq/l.

Carboxihemoglobină (sînge total): pînă la 5% din Hb totală.

Carotenoizi (ser): sugar: 0—40 mcg/100 ml; copil: 40—130 mcg/100 ml; celelalte vîrste: 50—300 mcg/100 ml.

Cationi (Na^+, K^+, Ca^{++}, Mg^{++}) (ser): vezi baze totale.

Cefalinfloculare (ser): 0.1 u (în primele 6 luni de viață testul poate fi negativ).

Ceruloplasmină sau cupru-oxidază (alfa-2-globulină de care se leagă 90% din cuprul seric): nou-născut — 6 luni: 1—30 mg/100 ml; 6 luni — 1 an: 15—50 mg/100 ml; 1—12 ani: 30—65 mg/100 ml; celelalte vîrste: 22—50 mg/100 ml.

Clearance: V. tabelul IX

Cloremie (cloruri, Cl). Ser: nou-născut: 93—112 mEq/l; sugar: 95—110 mEq/l; copil: 101—108 mEq/l; celelalte vîrste: 98—108 mEq/l. Sudoare: 0—30 mEq/l (valori moderat crescute în astm, boala Addison, malnutriţie: 30—70 mEq/l; valori mult crescute în mucoviscidoză: 70—200 mEq/l).

Coagulare: 3—9 minute (metoda în tub). Vezi tabelele X şi XI.

Colalemie: reacţie negativă.

Colesterol, total (plasmă, ser): sîngele cordonului ombilical: 45—100 mg/100 ml; nou-născut: 45—170 mg/100 ml; sugar: 70—175 mg/100 ml; copil: 120—240 mg/100 ml; celelalte vîrste: 150—250 mg/100 ml.

Colesterol esterificat: 125—180 mg/100 ml; sau: nou-născut: 42—71% din colesterolul total; copil: 55—65% din colesterolul total; celelalte vîrste: 70—78% din colesterolul total.

Colinesterază: ser: 2.5—5μM/minut/ml ser (pseudocolinesterază); hematii: 2.3—4μM/minut/ml hematii.

TABELUL IX

Clearance (ml/minut/1,75 m²)

	Prematur	Nou-născut	Sugar	Copil	Celelalte vîrste
Insulină	45	40	100	125	
Manită	45	40	100	120	
PAH	150	200	300—500	550	
Creatinină		40—65		95—130	80—120
Uree	3,5—17,3	8,7—33	40—95	52	52

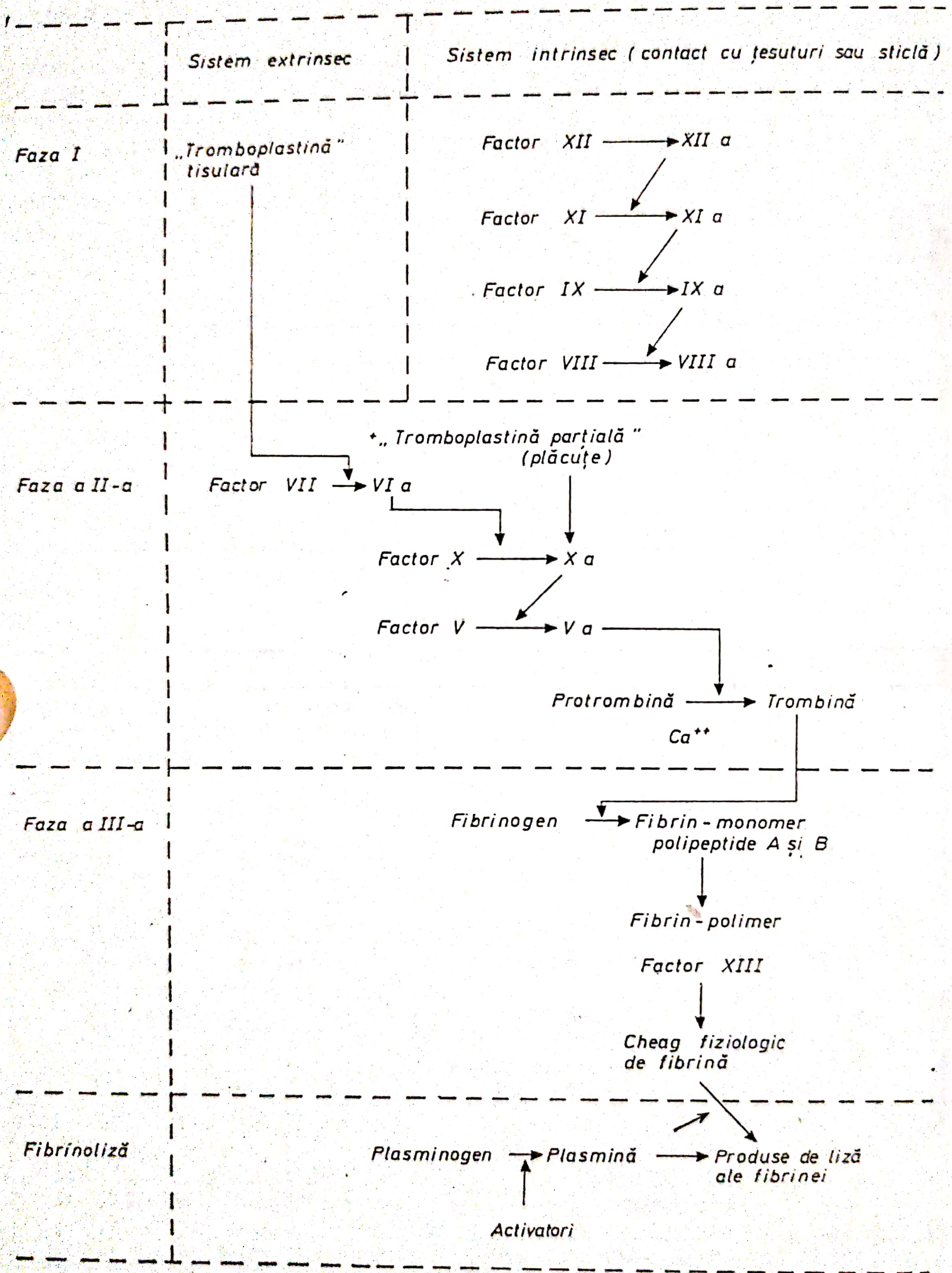
TABELUL X

Factori de coagulare

Nr. internaţional	Sinonime	Comentarii
I	Fibrinogen	Nr. rar folosit, deficienţă congenitală cunoscută (afibrinogenemia)
II	Protrombină	Nr. rar folosit; deficienţă congenitală cunoscută
III	Tromboplastină	Factor nespecific, identificat
IV	Calciu	Nr. rar folosit
V	Factor labil proaccelerina	Deficienţă congenitală cunoscută (parahemofilia, boala Owren)
VI	Factor labil, activat; accelerină	Nu de mult diferenţiat de factorul V
VII	Factor stabil, proconvertină	Deficienţă cunoscută (hipoconvertinemia)
VIII	Factor antihemofilic (AHF), globulină antihemofilică (AHG)	Deficienţa congenitală: hemofilia A sex-lincată (clasică)
IX	Factor Christmas, componentul tromboplastinic al plasmei	Deficienţă congenitală: hemofilia B
X	Factor Stuart-Prower	Deficienţă congenitală cunoscută
XI	Antecedentul tromboplastinei plasmatice (PTA)	Deficienţă congenitală cunoscută
XII	Factor Hageman	Deficienţă congenitală fără simptome clinice
XIII	Factor de stabilizare a fibrinei	Deficienţă congenitală cunoscută

TABELUL XI

Mecanismul de coagulare (H. Pearson)


Sistem extrinsec
Sistem intrinsec (contact cu țesuturi sau sticlă)
Faza I
„Tromboplastină” tisulară
Factor XII → XII a
Factor XI → XI a
Factor IX → IX a
Factor VIII → VIII a
Faza a II-a
+„ Tromboplastină parțială ” (plăcuțe)
Factor VII → VI a
Factor X → X a
Factor V → V a
Protrombină → Trombină
Ca⁺⁺
Faza a III-a
Fibrinogen → Fibrin - monomer polipeptide A și B
Fibrin - polimer
Factor XIII
Cheag fiziologic de fibrină
Fibrinoliză
Plasminogen → Plasmină → Produse de liză ale fibrinei
Activatori

Cortizol (ser. plasmă): probă recoltată dimineața: 15—25 mcg/100 ml; probă recoltată după amiază: 5—10 mcg/100 ml.

Creatină (plasmă, ser): 0.3—1 mg/100 ml.

Creatină+creatinină (sînge total): 5—8 mg/100 ml.

Creatinfosokinază (CPK) (ser): pînă la 0,72 miliunități Bergemeyer (W. Nelson); 60 u.i./l la sexul feminin; pînă la 80 u.i./l la sexul masculin (B. Wood).

Creatinină: 0,4—1,2 mg/100 ml.

Cupru: nou-născut: 20—70 mcg/100 ml; sugar și copil: 30—150 mcg/100 ml; copil și adolescent: 90—240 mcg/100 ml; celelalte vîrste: 70—120 mcg/100 ml.

Deficitul de G-6-PD eritrocitară: concentrația de glutation-redus eritrocitar: 53,4/100 ml (scade după două ore de incubație, la 9 mg/100 ml); a se vedea testul stabilității glutationului redus, Beutler.

Densitatea (greutatea specifică). Sînge total: 1 048—1 050; plasmă: 1 025—1 030.

Electroliți (plasmă, ser). Na: 135—145 mEq/l; K: 4,1—5,6 mEq/l; Cl: 100—110 mEq/l; CO_2 puternic combinat: 20—27 mEq/l.

Fibrinogen: nou-născut: 150—300 mg/100 ml; celelalte vîrste: 200—400 mg/100 ml.

Fier (ser): nou-născut: 100—200 mcg/100 ml; 4 luni—2 ani: 40—100 mcg/100 ml; celelalte vîrste: 85—150 mcg/100 ml. Capacitatea de legare a fierului: nou-născut: 60—175 mcg/100 ml; 4 luni—2 ani: 100—400 mcg/100 ml; celelalte vîrste: 350—450 mcg/100 ml.

Fosfataza acidă (plasmă, ser): nou-născut: 10,4—16,4 u. i./l; sugar și copil: 8,6—12—16 u. i./l; celelalte vîrste: 0.5—11 u. i./l la sexul masculin și 0.2—9,5 u. i./l la sexul feminin.

Fosfataza alcalină (plasmă, ser): 5—10 u. Bodansky la sugar; sau: nou-născut 50—275 u. i./l; sugar: 100—330 u. i./l; copil: 90—230 u.i./l; adolescent: 100—250 u.i./l; celelalte vîrste: 30—90 u.i./l.

Fosfolipide (plasmă): nou-născut: 75—170 mg/100 ml; sugar: 100—275 mg/100 ml; copil: 180—295 mg/100 ml; celelalte vîrste: 150—380 mg/100 ml.

Fosfor anorganic: ca P (plasmă ser): nou-născut: 3,5—8,6 mg/100 ml; sugar: 4,5—6,7 mg/100 ml; copil: 4,5—5,5 mg/100 ml; celelalte vîrste: 2,5—4,8 mg/100 ml. HPO_4^{--}: $H_2PO_4^-$: 2,3—3,8 mEq/l.

Galactoză: 0—20 mg/100 ml la nou/născut și sugar.

Globuline: vezi electroforeza proteinelor.

Glicoproteine serice: 80—140 mg/100 ml (în hexoze).

Glucoză („zahăr“ fix, în sînge): prematur: 20—60 mg/100 ml; nou-născut la termen: 30—80 mg/100 ml; copil: 60—100 mg/100 ml; celelalte vîrste: 70—110 mg/100 ml;

Glucoză „specifică“ fixă: 45—95 mg/100 ml.

Glucoză („zahăr“) nefixă: 75—180 mg/100 ml.

Glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (hematii): 150—215 u./100 ml.

Haptoglobină (ser) (haptoglobin-hemoglobină puternic combinată): nou-născut: 0—20 mg/100 ml; celelalte vîrste: 20—200 mg/100 ml.

Hematii: 4,8—6 mil./mm^3 la vîrsta de 1—5 zile; 4,2—4,8 mil./mm^3 la 15—30 de zile; 3,9—4,3 mil./mm^3 la 4—6 luni; 4,2—4,7 mil./mm^3 la 1—2 ani; 4,6—4,8 mil./mm^3 la 2—10 ani; 4,3 ± 0,6 la adultul de sex feminin; 4,9 ± 0,7 la adultul de sex masculin. VEM (volum eritrocitar mediu): nou-născut: 85—125 μ^3; 6 luni: 78μ^3; 1 an: 78μ^3; 5 ani; 80μ^3; adult 82—92μ^3; CMHE (concentrația medie a hemoglobinei eritrocitare): nou-născut: 36%; 6 luni: 33%; 1 an: 33%; 5 ani: 34%; adult: 32—34%; HEM (Hb eritrocitară medie): nou-născut: 35—40 pg; 6 luni: 26 pg; 1 an: 25 pg; 5 ani: 27 pg; adult: 27—31 pg.

Hematocrit: naștere: 44—64%; 2 săptămîni-3 luni: 35—49%; 6 luni—1 an: 30—40%; 4—10 ani: 31—43%; celelalte vîrste: sexul masculin: 40—54%; sexul feminin: 37—47%.

Hemoglobină: nou-născut: 14—20 g/100 ml; sugar: 10—15 g/100 ml; copil; 11—16 g/100 ml; celelalte vîrste; sexul masculin: 14—18 g/100 ml; sexul feminin: 12—16 g/100 ml.

Hemoglobină fetală (HbF): nou-născut: 40—70% din Hb totală; perioada neo-natală: 20—40% din Hb totală; sugar: 2—10% din Hb totală; celelalte vîrste: 1—2% din Hb totală.

Hexoză legată de proteine (ser): 117—125 mg/100 ml.

17-Hidroxicorticosteroizi (plasmă): 10—15 mcg/100 ml.

Hormon somatotrop (STH): după perioada de sugar: 1,5—5 ng/ml; la adultul tînăr: 1,9 ± 0,2 ng/ml.

Hormon tireotrop (TSH): 1—10 μu.i./ml.

Imunoglobuline (ser): vezi tabelul XII.

Indice de refractivitate la 20°C: 1,3485—1,3505.

TABELUL XII

Valori ale imunoglobulinelor serice

	IgG mg/100 ml	IgM mg/ 100 ml	IgA mg/ 100 ml
Nou-născut	645—1 244	5—30	0—11
1—3 luni	272— 762	16—67	6—56
4—6 luni	206—1 125	10—83	8—93
7—12 luni	279—1 533	22—147	16—98
13—24 luni	258—1 393	14—114	19—119
25—36 luni	419—1 274	28—113	19—235
3—5 ani	569—1 597	22—100	55—152
6—8 ani	559—1 492	27—118	54—221
9—11 ani	779—1 456	35—132	12—208
12—16 ani	726—1 085	35—72	70—229
Adult	569—1 919	47—147	61—330

Iod legat de proteine: nou-născut: 4—14 mcg/100 ml; 6 săptămîni—16 ani: 5—9 mcg/100 ml; celelalte vîrste: 4—8 mcg/100 ml.

Lactic-dehidrogenază: nou-născut: 300—1 500 u.i./l; celelalte vîrste: 50—150 u.i./l.

Leucocite: nou-născut: 9 000—30 000/mm^3; 1 lună: 5 000—19 500/mm^3; 6—12 luni: 6 000—17 500/mm^3; 2 ani: 6 200—17 000/mm^3; celelalte vîrste: 5 000—10 000/mm^3.

Limfocite: 50—70% la sugar.

Lipază (ser): sugar: 9—105 u.i./l; celelalte vîrste: 20—136 u.i./l.

Lipide totale (plasmă, ser): nou-născut — 2 ani: 170—450 mg/100 ml; 2 ani—14 ani: 490—1 000 mg/100 ml; celelalte vîrste: 400—800 mg/100 ml.

Lipoproteine (ser): vezi tabelul XIII.

Litiu (plasmă, ser): 0,8—1,3 mEq/l.

Magneziu (plasmă, ser): nou-născut: 1,4—2,9 mEq/l; sugar: 1,2—2,7 mEq/l; celelalte vîrste: 1,2—2,6 mEq/l.

Medular (sînge): mieloblaşti 2%, mielocite 20%, metamielocite 20%, granulocite 25%, limfocite 13%, eritroblaşti 20%.

Methemoglobină (sînge total): 0,0—0,3 g/ /100 ml.

Monocite: 5—15% la sugar.

Mucoproteine (ser): 45—105 mg/100 ml.

TABELUL XIII

Valori ale lipoproteinelor serice

	Totale	Alfa-lipoproteine	Beta-lipoproteine	Chilo-microni	Unități
Nou-născut	170—440	70—180	50—160	50—110	mg/ 100 ml
Sugar	240—800	70—280	120—450	50—250	mg/ 100 ml
Celelalte vîrste	500—1 100	150—330	225—540	100—270	mg/ 100 ml

Mucoprotein-tirozină (ser): 2—4,5 mg/100 ml.

Natremie: nou-născut: 139—162 mEq/l; sugar: 139—146 mEq/l; copil: 138—145 mEq/l; celelalte vîrste: 135—145 mEq/l.

Neutrofile: 20—40% la sugar.

Osmolaritate (plasmă): 270—285 mOsm/l (W. Nelson) în plasmă-apă; 275—295 mOsm/ l H_2O (B. Wood).

Oxigen: tensiune: sîngele arterial: 75—100 mmHg; sîngele venos: 20—50 mmHg; *saturație* %: sîngele arterial: nou-născut: 40—95%; celelalte vîrste: 95—98%; sîngele venos: nou-născut: 30—80%; celelalte vîrste: 35—85%.

pH: v. Acidobazic, echilibrul.

Plumb: 0—40 mcg/100 ml; valori anormale dar netoxice: 40—80 mcg/100 ml; valori toxice: peste 80 mcg/100 ml.

Potasemie (ser): nou-născut: 5,0—7,7 mEq/l; sugar: 4,1—5,3 mEq/l; copil: 3,5—4,7 mEq/l; celelalte vîrste: 3,4—5,6 mEq/l; (eritrocite: 87,2—97,6 mEq/l).

Presiunea parțială a bioxidului de carbon (PCO_2)*:* v. Acidobazic, echilibrul.

Proteine totale (ser, plasmă): prematur: 4,3—7,6 g/100 ml; nou-născut: 4,6—7,6 g/100 ml; copil: 6,2—8,1 g/100 ml; celelalte vîrste: 5,5—7,8 g/100 ml;

Proteine, fracțiuni electroforetice pe hîrtie: vezi tabelul XIV.

Proteină C reactivă: nedetectabilă.

Protrombină, timp de (Quick, plasmă): prematur: 12—21 sec.: nou-născut şi perioada neonatală: 12—20 sec.; celelalte vîrste: 12—14 sec.

Plasminogen (fibrinolizină): liza chiagului.

Pirofosfat: 40—80 mcg/100 ml ser.

Pseudocolinesterază (ser): 2,3—5,0 µM/min. /ml ser.

Punctul crioscopic : (ser) : —0.535°—(—0.555°C)

Reticulocite (sînge periferic): 20—80‰ la nou-născut; 5—15/‰ la sugar; 0—2‰ la celelalte vîrste.

Retracția chiagului (după o oră. la 37°) : 55—75%; completă după 4 ore.

Rezerva alcalină : v. Acidobazic. echilibrul (CO_2 în serul din sîngele venos).

Rezistivitatea electrică a plasmei : 92—94 Ω. la 18°.

Serotonină (ser. plasmă): 130—180 ng/ml.

Sulfați anorganici. SO_4^{--} (ser): 0.5—1.0 mEq/l; 2,5—5 mg/100 ml.

Sulfați. eter (ser): 0.1—1.0 mg/100 ml.

Sulfați neutri (ser): 1.7—3.5 mg/100 ml.

Testul de absorbție al xilozei : 30—40 mg/100 ml (sînge) la 30 de minute după încărcarea cu xiloză.

Testul la cefalin-colesterol (Haeger): emulsie stabilă (precipitarea patologică se notează de la ++ la ++++).

TABELUL XIV

Proteine, fracțiuni electroforetice

	Proteine totale	Albumine	alfa-1-globuline	alfa-2-globuline	beta-globuline	gamma-globuline	unități
Prematur	4.3—7.6	3.1—4.2	0.1—0.5	0.3—0.7	0.3—1.2	0.3—1.4	g/100 ml
Nou-născut	4.6—7.4	3.6—5.4	0.1—0.3	0.3—0.5	0.2—0.6	0.2—1.2	g/100 ml
Sugar	6.1—6.7	4.4—5.3	0.2—0.4	0.5—0.8	0.5—0.8	0.3—0.7	g/100 ml
Celelalte vîrste	6.2—8.1	4.0—5.8	0.1—0.3	0.4—1.0	0.5—0.9	0.3—1.0	g/100 ml

Testul Coombs. Normal: negativ. Pozitiv direct: anticorpi incompleți. fixați pe eritrocite; indirect: anticorpi incompleți liberi în ser.

Testul la epinefrină (test de glicogenoliză): normal. glicemia trebuie să crească semnificativ după 30 de minute.

Testul Munk-Andersen : detectează incompatibilitatea ABO.

Testul stabilității glutationului redus (Beutler) : 66.3 mg/100 ml. concentrație medie în glutation redus în eritrocitele normale (rămîne practic neschimbată după 1—2 ore de incubație).

Testul cu timol (McLagan) : 0—4 u. turbiditate.

Testul de toleranță la glucoză (oral): vezi figura 141.

Testul de toleranță la glucagon. Normal: valorile glicemiei cresc cu 50—100 mg/100 ml la 40 de minute (maximum) după administrarea de glucagon și revin la normal în 2 ore.

Testosteron (ser): 1—34 ng/100 ml la sexul feminin între 4—10 ani; 20—80 ng/100 ml la sexul masculin între 4—10 ani.

Tiamină (sînge): 5,5—9,5 mcg/100 ml.

Timpul de coagulare (sînge total): în eprubetă. 8—15 minute. pe lamă 6—8 minute.

Timpul de coagulare. bloc protrombină-proconvertină-factor Stuart : 30—50 de secunde.

Timpul de consum al protrombinei : 55 secunde.

Timpul (testul) de generare a tromboplastinei (TGT) (plasmă): prematur: 8—24 secunde la 6 minute în tub; nou-născut: 8—20 secunde la 6 minute în tub; celelalte vîrste: 8—16 secunde la 6 minute în tub.

Timpul Howell (timpul de coagulare plasmatică) : 2—3 minute.

Timpul Quick : 12—15 secunde (100% față de martor).

Timpul parțial de tromboplastină (TPT) (plasmă): prematur: <120 secunde; nou născut: < 90 secunde; celelalte vîrste: < 60 secunde.

Timpul de sîngerare (Ivy) (sînge): prematur: 1—8 minute; nou-născut: 1—5 minute; celelalte vîrste: 1—3 minute.

Tocoferoli (ser): 0,6—1.2 mg/100 ml (mai scăzut la nou-născuți).

Transaminaze (ser): GOT: nou-născut și sugar: 7—70 u.i./l; celelalte vîrste: 5—20 u.i./l; GPT: nou-născut și sugar: 5—50 u.i./l; celelalte vîrste: 5—30 u.i./l.

Transferină : 0.2—0.3 g/100 ml.

Trigliceride (plasmă, ser): nou-născut şi sugar: 5—40 mg/100 ml; celelalte vîrste: 10—190 mg/100 ml.

Trombocite: prematur: 100 000—300 000/ /mm^3; nou-născut: 140 000—300 000/mm^3; sugar: 200 000—475 000/mm^3; celelalte vîrste: 150 000—450 000/mm^3.

Uree (plasmă, ser, sînge): 20—40 mg/100 ml (10—25 mg/100 ml la sugar).

Vitamina A (plasmă, ser): 16—60 mcg/100 ml.

Vitamina B_{12} (plasmă, ser): 100—700 pg/ml.

Vitamina E (tocoferol) (ser): 0,6—1,2 mg/ 100 ml.

Viteza de sedimentare a eritrocitelor, corectată şi clasică. Metoda Rourke-Ernstene: 0,1—0.35 mm/min.; metoda Cutler: 2—10 mm/oră (mai lentă la nou-născut); după Wintrobe şi Landau-Adams: 0—20 mm/oră (5% dintre copii au o viteză mai accelerată, chiar în mod normal).

Viscozitatea sîngelui comparată cu apa, ca unitate: 4,5—5,5.

Zinc-sulfat, turbiditate (ser): 2—8 u McLagan.

CONSTANTE URINARE

Acid uric urinar: 20—30 mg/kg. corp/zi; eliminări crescute în perioada neonatală (pătează scutecele) şi, în special, în cursul „crizei neonatale"; eliminările sînt de asemenea crescute în stări de hipercatabolism (tisular sau eucocitar).

Acid vanil-mandelic (VMA): nou-născut: 0—1 mg/24 ore; sugar: 0—2 mg/24 ore; copil: 1—5 mg/24 ore; adolescent: 1—5 mg/24 ore; celelalte vîrste: 2,7 mg/24 ore.

Addis, numărătoare: leucocite: sub 1 milion pe specimenul de 12 ore; hematii: sub 250 000 pe specimenul de 12 ore; cilindri: sub 5 000 pe specimenul de 12 ore; proteine: sub 20 mg pe specimenul de 12 ore.

Aldosteronurie: 2—26 mcg/24 ore.

Amilazurie: nou-născut: 0—1 000 u.i/oră; celelalte vîrste: 700—5 200 u.i/oră.

Aminoacidurie: 5—7 mg azot aminat/kg. corp/zi la vîrsta de 1 lună; 10 mg/kg. corp/zi la vîrsta de 2 luni; 5—7 mg/kg. corp/zi la 6 luni; 4—5 mg/kg. corp/zi la 1 an.

Azot amoniacal urinar: 5—25 mg amoniac/kg. corp/zi (0,4—1,4 mEq/kg. corp/zi), la sugar.

Calciuria: cantitativ: 2,5—20 mEq/24 ore; sau: 7—10 mEq/l; este mai mare la sugarul alimentat la sîn prin efectul acidifiant al lactozei (în cantitate mai mare) asupra mediului intestinal şi îmbunătăţirea absorbţiei intestinale a calciului; calitativ (testul Sulkowitch)): precipitare în 3—30 sec., notată de la 0 la +4 (normală: de la +1 la +3; absentă: 0 (calcemie sub 5 mg%); crescută: > +3).

17-cetosteroizi urinari: 0—14 zile: 0,5—2,5 mg/24 ore; 14 zile — 2 ani: 0—0.5 mg/24 ore; 2—6 ani: 0—2 mg/24 ore; 6—8 ani: 0—2.5 mg/24 ore; 8—10 ani: 0.7—4,0 mg/24 ore; 10—12 ani (băieţi): 0,7—6,0 mg/24 ore; 10—12 ani (fete): 0,7—5,0 mg/24 ore; 12—14 ani (băieţi): 1,3—10,0 mg/24 ore; (fete): 1,3—8,5 mg/24 ore; 14—16 ani (băieţi): 2,5—13,0 mg/24 ore; (fete): 2,5—11,0 mg/24 ore; adult (sex masculin): 9,0—22,0 mg/24 ore; adult (sex feminin): 6,0—15,0 mg/24 ore.

Cetozurie (acetonă): absentă.

Cilindruria: vezi test Addis.

Citrurie: 100—150 mg/24 ore.

Clearence — inulină-manită-PAH-creatinină-uree: are valorile indicate în tabelul: IX

Constanta Ambard: 0,04—0,09.

Clorurie: sugar: 2—10 mEq/24 ore; copil: 15—40 mEq/24 ore; celelalte vîrste: 150—250 mEq/24 ore.

Creatininurie: sugar: 8—20 mg/kg. corp/24 ore; copil: 8—22 mg/kg. corp/24 ore; adolescent: 8—30 mg/kg. corp/24 ore; celelalte vîrste 14—26 mg/kg. corp/24 ore.

Catecolamine:	Norepinefrină	Epinefrină	Unităţi
nou-născut	2—4	0—1	mcg/24 ore
sugar	3—60	1—15	mcg/24 ore
copil	20—70	1—15	mcg/24 ore
adolescent	30—80	5—15	mcg/24 ore
adult	40—100	5—15	mcg/24 ore

Creatinurie: 18—58 mg/l; sau: 8.9 mg/kg. corp/zi la sugar.

Densitate: 1 012 la nou-născut; 1 006 la sugar (mai scăzută la sugarul alimentat natural); celelalte vîrste: variaţii în jur de 1 015.

Diureza: nou-născut: 30—300 ml/24 ore; perioada neonatală: 250—450 ml/24 ore; sugar: 400—600 ml/24 ore; copil: 500—1 000 ml/24 ore; adolescent: 500—1 500 ml/24 ore; adult: 500—2 000 ml/24 ore.

Fructozurie: absentă.

Galactozurie: absentă (0,5—5 g/l, la prematur).

Glicozurie: absentă.

Gonadotrofine: 0,5 mg/24 ore; la pubertate 0—50 mg/24 ore la sexul masculin; 0—60 mg/24 ore la sexul feminin.

Hematii (Addis minutat): 10—1 000/minut.

17-Hidroxisteroizi totali: 0—2 ani: 2—4 mg/24 ore; 2—6 ani: 3—6 mg/24 ore; 6—10 ani: 6—8 mg/24 ore; 10—14 ani: 8—10 mg/24 ore.

Lactozurie: absentă.

Leucociturie (Addis minutat): 10—500/min. (statistic pe loturi de control).

Levulozurie: absentă (epifenomen în prematuritate şi supraîncărcare).

Oxalat: 0—50 mg/24 ore.

Pentozurie: absentă (epifenomen de origine alimentară, posibil).

pH: 5.5—6.5

Pigmenţi biliari: absenţi (normali: hiperbilirubinemie fiziologică neonatală, ictere enzimatice şi ictere hemolitice).

Porfirinurie: acid delta-aminolevulinic: 0—7 mg/24 ore;

porfobilinogen: 0—2 mg/24 ore;

coproporfirină: 0—160 mcg/24 ore;

uroporfirin: 0—26 mcg/24 ore.

Potasiurie: 40—50 mEq/l; 25—100 mEq/24 ore.

Pregnanetriolurie: 2 săptămîni—2 ani: 0,02 (0—0.2) mg/24 ore; 2—16 ani: 0.6 (0.3—1.1) mg/24 ore.

Proteinurie: 2—8 mg/100 ml; 10—100 mg/24 ore.

Raport steroid: 11-dezoxisteroizi/11-oxisteroizi: < 0.5 (în prima săptămînă de viaţă < 0.8).

Sodiu (Natriurie): 30—60 mEq/l; sau: 40—180 mEq/24 ore; celelalte vîrste: 80—220 mEq/24 ore.

Testul de absorbţie al xilozei (media excreţiei pe 5 ore, exprimată ca procent din cantitatea de xiloză administrată): sub 6 luni: 11—30%; 6—12 luni: 20—32%; 1—3 ani: 20 42%; 3—10 ani: 25—45%; peste 10 ani: 25—50%.

Uree: 0,15 g/24 ore la vîrsta de 1 săptămînă; 0,6—1 g/24 ore la 1 lună; 2—4 g/24 ore la 6—12 luni; 4—8 g/24 ore la 1—2 ani.

Urobilinogen: sub 3 mg/24 ore.

Urocultură: sterilă.

CONSTANTE ALE LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Acid lactic: urme.

Acid uric: 0,3—1,5 mg/100 ml.

Albumină: 80% din totalul proteinelor.

Azot-amoniu: 0—0,015 mg/100 ml.

Azot aminat (din aminoacizi): 1,5—3 mg/100 ml.

Azot neproteic: 8,5—20 mg/100 ml.

Azot ureic: 7—15 mg/100 ml (pînă la 50 mg/100 ml!).

Aspect: clar, ca apa de stîncă.

Bicarbonaţi: (CO_2): 18—31 mEq/l (40—70 vol. CO_2 %).

Bilirubină: absentă (prezentă la nou-născutul cu icter fiziologic şi barieră hematomeningee permeabilă).

Calciu: 2,5 mEq/l (2—3 mEq/l); variaţii: 4,5—5,5 mg/100 ml.

Cantitate: pînă la 5 ml la nou-născut; creşte progresiv, atingînd 100—150 ml la adult.

Cationi ficşi (Na+ K+ Ca+ Mg+) (total): 155 mEq/l (aproximativ).

Citologie (nr. elemente/mm^3): 0—20 de elemente la nou-născut; 0—5 elemente la sugar, copil şi adult, sau: sub 1 an: pînă la 10 elemente/mm^3; 1—4 ani: pînă la 8 elem./mm^3.

Cloruri (exprimate în Cl): nou-născut: 108—122 mEq/l; celelalte vîrste: 112—130 mEq/l.

Cloruri (exprimate în NaCl): 690—730 mg/100 ml.

CO_2: v. Bicarbonaţi.

Colesterol: urme—0.22 mg/100 ml.

Creatinină: 0,45—1.9 mg/100 ml.

Culoare: incolor (gălbui la nou-născutul cu icter fiziologic).

Densitate (greutate specifică): 1 005—1 009.

Fibrinogen: absent.

Fosfor anorganic: 1,5—3,0 mg/100 ml (3,0 mg/100 ml în primele zile de viaţă).

Glucoză: 70—90 mg/100 ml la sugar; 50—80 mg/100 ml la celelalte vîrste.

Globuline: 20% din totalul proteinelor.

Indice de refracţie la 20⁰ C: 1,33554.

Ioduri: urme.

Kaliu: 2,8—4,1 mEq/l.

Magneziu: 2,8—3,3 mg/100 ml.

Natriu: 130—165 mEq/l.

pH la 37⁰: 7,33—7,42.

Proteine: totale: nou-născut — 1 lună: 20—120 mg/100 ml; celelalte vîrste: 15—45 mg/100 ml; *dintre acestea:* albumină: 52%; alfa-1-globuline: 5%; alfa-2- globuline: 14%; beta-globuline: 10%; gamaglobuline 19% (după W. Nelson).

Punct crioscopic: —0,56— (—60)⁰C.

Reacţia Pandy: nu se produce precipitare.

Tensiune: sub 180 mm H_2O, presiune iniţială.

Rezerva alcalină: v. Bicarbonaţi.

Transaminaze: GOT: 2—10 u.i./l (aproximativ o jumătate din valoarea SGOT).

CONSTANTE CARDIORESPIRATORII

Capacitatea vitală (cifre medii): 0,25 l la sugar

CO_3H_2 la 100 ml: 0,03 în aerul inspirator; 5,6 în aerul alveolar; 2,7 în sîngele arterial şi vena pulmonară; 3 în sîngele venos şi artera pulmonară; 4,5 în aerul expirator.

Concentraţia O_2 în vol. la 100 ml: 21 în aerul inspirator; 13—14 în aerul alveolar; 19 în sîngele arterial şi vena pulmonară; 13—14 în sîngele venos şi artera pulmonară; 16 în aerul expirator.

Electrocardiograma. La nou-născut: ritm rapid; amplitudinea undei P = 0,3 mm în D_1; 1,3 în D_2 şi 0,5 în D_3; intervalul P—R = 0,08 — 0,12 sec. (0,12—0,20 sec. la adult); undele Q şi S sînt mai accentuate, complexul QRS avînd aspect trifazic mai ales în D_2 şi D_3 (în D_2 Q poate fi superior valorii de 4 mm, iar S valorii de 5 mm), durata QRS este de 0,04 sec; unda T poate fi turtită sau inversată în D_3; durata S—T variază cu alura inimii. La sugar (1—12 luni): amplitudinea undei P este de 0,6 mm în D_1, 1,4 în D_2 şi 1 în D_3; intervalul P—R este de 0,12 sec.; durata QRS este de 0,045 sec.; unda T măsoară 2,8 mm în D_1, 3,2 mm în D_2 şi 1 mm în D_3. *Axa electrică a inimii* este deviată la dreapta la nou-născut (unda rapidă este negativă în D_1, avînd un R mic şi un S mare). Pe măsură ce se dezvoltă ventriculul stîng, axa electrică se apropie de verticală (suma algebrică a deflexiunilor pozitive şi negative ale undei rapide în D_1 este egală cu zero). Între 1—3 ani, aspectul electrocardiogramei se apropie de cel întîlnit la copilul mare: ritm cardiac: 100—130/min.; unda P are o amplitudine sub 2 mm (în D_2 poate ajunge la 2,3 mm) şi o durată medie de 0,05 sec.; intervalul P—R este de 0,13 sec. (0,10—0,15); complexul QRS are o durată de 0,06 secunde; unde T este negativă în V_1 şi pozitivă în celelalte conduceri precordiale, amplitudinea ei fiind în jur de 3 mm; intervalul Q—T are o durată de 0,20—0,34 secunde. În perioada 3—8 ani, înregistrările electrocardiografice sînt asemănătoare cu cele din perioada 1—3 ani. Între 8—16 ani: ritm cardiac: 80—90 bătăi/min.; Unda P are o amplitudine de maxim 2,5 mm şi o durată de 0,08 sec.; intervalul P—R are valori între 0,12—0,14 sec.; complexul QRS (axa electrică merge de la —30 la +90⁰) are o durată de 0,08—0,10 sec.; intervalul Q—T variază în funcţie de frecvenţa cardiacă şi are durata între 0,26—0,42 secunde.

Frecvenţa respiraţiei: 32/min. la prematur; 44/min. la nou-născut; 40/min. la 3 luni; 36/min. la 6 luni; 32/min. la 1 an; 16—24 la copil.

Minut volumul respirator: 0,42 l la prematur; 0,66 l la nou-născut; 1,10 l la 3 luni; 1,5 l la 6 luni; 2,2 l la 1 an.

pCO_2: 0,2 mm Hg. în aerul inspirator; 40 mm Hg în aerul alveolar; 40 mm Hg în sîngele arterial şi vena pulmonară (între 38 —43 mm Hg); 46 mm Hg. în sîngele venos şi artera pulmonară; 28,5 mm Hg. în aerul expirator.

pO_2. Normal: 150—160 mm Hg în aerul inspirator: 100—110 mm Hg. în aerul alveolar; 90—100 mm Hg în sîngele arterial şi vena pulmonară; 35—40 mm Hg. în sîngele venos şi artera pulmonară; 116 în aerul expirator.

Presiunea intracardiacă. Ventriculul drept: 25 ± 5 mm Hg în sistolă; 0 în diastolă. Artera pulmonară: 25 ± 5 mm Hg în sistolă; 10 ± 2 mm Hg în diastolă.

Presiunea arterială (după Alan. Williams și colab. și Graham și colab.): nou-născut: 80 ± 16 mm Hg; 6 luni: 89 ± 29 mm Hg; 1 an: 96 ± 30 mm Hg; 2 ani: 99 ± 25 mm Hg; 4 ani: 99 ± 20 mm Hg; 6 ani: 94 ± 14 mm Hg; 8 ani: 102 ± 15 mm Hg; 10 ani: 107 ± 16 mm Hg; 12 ani: 113 ± 18 mm Hg; 14 ani: 118 ± 19 mm Hg.

Pulsul (frecvența; valori medii pe minut): nou-născut: 170; 1 an: 120; în următorii ani frecvența pulsului scade progresiv pentru a se apropia la 8 ani de frecvența pulsului la adult.

Saturația HbO_2 (%) (HbO_2/Hb *total)*: 95—98% în sîngele arterial și vena pulmonară; 65—75% în sîngele venos și artera pulmonară. După Adam și colab., saturația în O_2 a Hb (%) este de 75 ± 5 în vena cavă inferioară; 75 ± 15 în atriul drept; 75 ± 5 în ventriculul drept; 75 ± 5 în artera pulmonară; 97 ± 3 în artera femurală (la cateterism).

Volumul respirator (ml); 13 la prematur; 15 la nou-născut; 28 la 3 luni; 42 la 6 luni; 69 la 1 an; 86 la 2 ani; 150 la 5 ani; 230 la 10 ani; 375 la 15 ani.

ALIMENTAȚIE

TABELUL XV

Nevoile aproximative zilnice, pe kg.corp de calorii, proteine și apă
(după L.A. Barness)

Virsta (ani)	Calorii	Proteine (g)	Apă (ml)
Sugar*	110	3,5—2,0	150
1—3	100	2,5—2,0	125
4—6	90	3,0	100
7—9	80	2,8	75
10—12	70	2,0	75
13—15	60	1,7	50
16—19	50	1,5	50
Adult	40	1,0	50

* În primele săptămîni de viață, mai scăzute; în primele 6 luni relativ mai mari decît în ultimele.

TABELUL XVI

Nevoile aproximative zilnice, pe kg.corp de glucide și lipide

Virsta (ani)	Glucide (g)	Lipide (g)
Sugar alimentat artificial	12	6
Sugar alimentat natural	12—10	6—5
1—3	12—10	5—4
3—7	10	3—2
7—12	10—8	2—1,5
12—15	8	2—1,5

TABELUL XVII

Nevoile zilnice de minerale
(după L.A. Barness)

Virsta	Minerale	
	Ca (g)	Fe (mg)
Sugar	0,7	6 (sau 1 mg /kilo-corp)
1—3 ani	0,8	8
4—6 ani	0,8	10
7—9 ani	0,8	12
10—12 ani	1,1	15
13—15 ani	1,4	15
16—19 ani	1,4	15

Nevoile de apă la sugarul mic

1,5 ml pentru fiecare calorie, pe kg . corp/zi

Aportul energetic la sugar

Necesități	Cal./kg.corp/zi
— bazale	55
— de creștere	35
— pentru activitate	10—25
— totale	100—115

Distribuirea aportului energetic la sugar
(surse calorice)

	Grăsimi	Hidrocarbonate	Proteine
Recomandări	30—55%	35—65%	7—16%
Laptele uman	55%	38%	7%
Laptele de vacă	50%	30%	20%
Formule de lapte	45—50%	35—46%	9—15%

Principalii factori nutritivi exprimați în g/kg . corp / zi la un aport energetic de 117 cal./ kg.corp/zi

	Grăsimi	Hidrocarbonate	Proteine
Recomandări	3.9—7.15	10.23—19.01	2.04—4.68
Lapte uman	7.15	11.11	2.04
Lapte de vacă	6.5	8.77	5.85
Formule de lapte	5.85—6.5	10.23—13.43	2.63—4.38

TABELUL XVIII

Nevoile zilnice de vitamine (după L.A. Barness)

Vîrsta (ani)	Vitamine						
	A (u.i.)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	PP (mg)	C (mg)	D (u.i.)	B_6 (mg)
Sugar	1 500	0,4	0,6	6	30	400	0.2—0.3
1— 3	2 000	0,5	0,8	9	40	400	0.1—0.2
4— 6	2 500	0,6	1,0	11	50	400	0.1—0.2
7— 9	3 500	0,8	1,3	14	60	400	0.1—0.2
10—12	4 500	1,0	1,4	16	70	400	0.1—0.2
13—15	5 000	1,2	1,8	20	80	400	0.1—0.2
16—19	5 000	1,6	2,0	22	80	400	0.1—0.2

TABELUL XIX

Conţinutul unor factori nutritivi la 1000 ml produs dietetic
(parţial şi cu adnotări, după L. Hambraeus, 1977, Uppsala, Suedia)

	Lapte uman	Lapte de vacă	Formule „convenţionale" de lapte (fără grăsime dar cu adaos de uleiuri vegetale; cu glucide sub formă de lactoză)	Formule adaptate („umanizate") de lapte (fără grăsime dar cu adaos de uleiuri vegetale; cu zer demineralizat şi glucide sub formă de lactoză)	Formule fără lapte din făină de soia, uleiuri vegetale; delactozat, cu sirop de porumb şi/sau zaharoză
Valoare energetică (calorică)	690	660	700	700	670
Proteine (g)	9*	35	15	15	31
Lipide (g)	45**	37	37	36	26—36
Glucide (g)	68	49	70	72	52—77
— lactoză (g)	68	49	70	72	—
Cenuşă (g)	2	7	4	3	5— 8
Minerale					
— calciu (mg)	340	1 170	536	445	1060—1200
— fosfor (mg)	140	920	454	300	530—800
— sodiu (mEq)	7	22	11	6	10—22
— fier (mg)	5	5	1.5	13	5—8
Vitamina D (u.i.)	22***	14	413	423	420

---

* „Clasic": 1,1—1,2 g/l. Diferenţa provine din azotul neproteic inclus sau nu în calcul.

** Variază mult chiar în cursul aceluiaşi supt. La sfîrşitul suptului conţinutul este mai mare decît la început, reglînd apetitul (sugarul încetează astfel de a mai suge).

*** Dozări efectuate recent (1977) au găsit 712 u.i./l în primele 5 zile de lactaţie şi 400 u.i./l din a 6-a a 8-a zi. Diferenţa provine din „neglijarea" formei hidrosolubile, care ar reprezenta cea mai mare cantitate de vitamina D din laptele uman.

TABELUL XIX bis

Compoziţia la 100 ml a unor varietăţi de lapte

	Proteine	Grăsimi	Glucide	Minerale (cenuşă)	Valoare calorică
Lapte uman	0,9—(1,2)	(3,8)—4,5	6,8—(7) (lactoză)	0,2	69—70
Lapte de vacă	(3,3)—3,5	(3,3)—3,7	(4,8)—4,9 (lactoză)	0,7	66—70
Lactosan 13,5%	3,3	3,3—3,5	4,9 (lactoză)	0,7	65
Humana 0 15%	2,3	3,3	8,6 (lactoză)	0.4	73
Humana 1 13,5%	1,7	3,5	7,3 (lactoză)	0.39	69
Humana 2 14%	1,4	4,2	7,3 (lactoză)	0.34	75
Similac 1 : 8	1,5	3,6	7,3 (lactoză)	0,4	64
Robebi A 15%	2,1	3,4	4,6 lactoză + 3,4 zaharoză	0,5	71
Robebi B 15%	1,7	3,8	5,3 lactoză + 3,1 zaharoză	0.4	74,6

TABELUL XIX

Conținutul unor factori nutritivi la 1000 ml produs dietetic
(parțial și cu adnotări, după L. Hambraeus, 1977, Uppsala, Suedia)

	Lapte uman	Lapte de vacă	Formule „convenționale" de lapte (fără grăsime dar cu adaos de uleiuri vegetale; cu glucide sub formă de lactoză)	Formule adaptate („umanizate") de lapte (fără grăsime dar cu adaos de uleiuri vegetale; cu zer demineralizat și glucide sub formă de lactoză)	Formule fără lapte din făină de soia, uleiuri vegetale; delactozat, cu sirop de porumb și/sau zaharoză
Valoare energetică (calorică)	690	660	700	700	670
Proteine (g)	9*	35	15	15	31
Lipide (g)	45**	37	37	36	26—36
Glucide (g)	68	49	70	72	52—77
— lactoză (g)	68	49	70	72	—
Cenușă (g)	2	7	4	3	5— 8
Minerale					
— calciu (mg)	340	1 170	536	445	1060—1200
— fosfor (mg)	140	920	454	300	530—800
— sodiu (mEq)	7	22	11	6	10—22
— fier (mg)	5	5	1,5	13	5—8
Vitamina D (u.i.)	22***	14	413	423	420

---

* „Clasic": 1,1—1,2 g/l. Diferența provine din azotul neproteic inclus sau nu în calcul.

** Variază mult chiar în cursul aceluiași supt. La sfîrșitul suptului conținutul este mai mare decît la început, reglînd apetitul (sugarul încetează astfel de a mai suge).

*** Dozări efectuate recent (1977) au găsit 712 u.i./l în primele 5 zile de lactație și 400 u.i./l din a 6-a a 8-a zi. Diferența provine din „neglijarea" formei hidrosolubile, care ar reprezenta cea mai mare cantitate de vitamina D din laptele uman.

TABELUL XIX bis

Compoziția la 100 ml a unor varietăți de lapte

	Proteine	Grăsimi	Glucide	Minerale (cenușă)	Valoare calorică
Lapte uman	0,9—(1,2)	(3,8)—4,5	6,8—(7) (lactoză)	0,2	69—70
Lapte de vacă	(3,3)—3,5	(3,3)—3,7	(4,8)—4,9 (lactoză)	0,7	66—70
Lactosan 13,5%	3,3	3,3—3,5	4,9 (lactoză)	0,7	65
Humana 0 15%	2,3	3,3	8,6 (lactoză)	0,4	73
Humana 1 13,5%	1,7	3,5	7,3 (lactoză)	0,39	69
Humana 2 14%	1,4	4,2	7,3 (lactoză)	0,34	75
Similac 1 : 8	1,5	3,6	7,3 (lactoză)	0,4	64
Robebi A 15%	2,1	3,4	4,6 lactoză + 3,4 zaharoză	0,5	71
Robebi B 15%	1,7	3,8	5,3 lactoză + 3,1 zaharoză	0,4	74,6

TABELUL XX

Conținutul în vitamine al laptelui uman și al unor preparate și substituenți de lapte (după W. E. Laupus, parțial)

	Vitamine/l în diluție normală								
	Vit. A. u.i.	Vit. D u.i.	Vit. E. u.i.	Vit. C mg	B_1 µg	Vit. PP µg	B_6 µg	Ac. pantotenic µg	Vit B_2 µg
Lapte uman	1 898	21	6,6	43	160	1 470	100	1 840	360
Lapte de vacă	1 025	13	1,0	11	440	940	640	3 460	1 750
Lapte de vacă evaporat	1 850	420	1.3	5.5	280	1 000	370	3 500	1 900
Lapte de vacă pudră	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Similac pulv. cu fier	2 640	423	5	53	700	6 000	220	2 000	1 100
Similac P.M. 60/40 pulv.	2 640	423	5	53	700	5 300	220	—	1 100
Eledon nezaharat	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABELUL XX bis

Produse dietetice din lapte: compoziție la 100 ml de lapte reconstituit

	Diluție	Proteine (g)	Glucide (g)					Grăsimi (g)	Minerale (cenușă) (g)	Acid lactic (g)	Calorii (100 ml)
			Total	Lactoză	Dextrin-maltoză	Zaharoză	Altele				
Humana H	14%	2,4	8.7	3,2	—	1.5	*	1.4**	0.7	—	58
Eledon	10%	3	4	4	—	—	—	1.4	0,8	0,42	42
Dispacid B	12%	3.2	4,8	1,6	3.2	—	—	2,9**	0.4	0,4	60
Prodieton	17%	3,1	10.3	3,9	3.2	3,2	—	1.6	0.7	0,47	68
Robolact	15%	2.5	10	3.7	1,3	5	—	1.5	0.6	—	63.5
Caseolact	17%	10.2***	4.25	urme	—	—	4.25****	0.34	1.3	—	60

* Glucoză 0,4 g, fructoză 0,4 g, amidon 3 g

** Sînt incluse grăsimi vegetale

*** 51% din cazeină și 49% din soia

**** Amidon din soia

TABELUL XX

Conținutul în vitamine al laptelui uman și al unor preparate și substituenți de lapte (după W. E. Laupus, parțial)

	Vitamine/l în diluție normală								
	Vit. A. u.i.	Vit. D u.i.	Vit. E. u.i.	Vit. C mg	B_1 µg	Vit. PP µg	B_6 µg	Ac. pantotenic µg	Vit B_2 µg
Lapte uman	1 898	21	6,6	43	160	1 470	100	1 840	360
Lapte de vacă	1 025	13	1,0	11	440	940	640	3 460	1 750
Lapte de vacă evaporat	1 850	420	1,3	5.5	280	1 000	370	3 500	1 900
Lapte de vacă pudră	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Similac pulv. cu fier	2 640	423	5	53	700	6 000	220	2 000	1 100
Similac P.M. 60/40 pulv.	2 640	423	5	53	700	5 300	220	—	1 100
Eledon nezaharat	—	—	—	—	—	—	—	—	—

TABELUL XX bis

Produse dietetice din lapte: compoziție la 100 ml de lapte reconstituit

	Diluție	Proteine (g)	Glucide (g)					Grăsimi (g)	Minerale (cenușă) (g)	Acid lactic (g)	Calorii (100 ml)
			Total	Lactoză	Dextrin-maltoză	Zaharoză	Altele				
Humana H	14%	2,4	8,7	3,2	—	1,5	*	1,4**	0,7	—	58
Eledon	10%	3	4	4	—	—	—	1,4	0,8	0,42	42
Dispacid B	12%	3,2	4,8	1,6	3,2	—	—	2,9**	0,4	0,4	60
Prodieton	17%	3,1	10,3	3,9	3,2	3,2	—	1.6	0,7	0,47	68
Robolact	15%	2,5	10	3,7	1,3	5	—	1,5	0.6	—	63,5
Caseolact	17%	10,2***	4,25	urme	—	—	4,25****	0,34	1,3	—	60

* Glucoză 0,4 g, fructoză 0,4 g, amidon 3 g

** Sînt incluse grăsimi vegetale

*** 51% din cazeină și 49% din soia

**** Amidon din soia

TABELUL XXI

Raportul dintre numărul zilnic de mese și vîrsta sugarului

(după Nelson și colab., adnotat)

Vîrsta	Media numărului de mese/zi
Naştere —1 săptămînă	6—10
1 săptămînă — 1 lună	6— 8
1— 3 luni	5— 6
3— 7 luni	4— 5
4— 9 luni	3(4)—4(5)
8—12 luni	3 (4)

Nota autorilor. Dacă, în al doilea semestru de viaţă, se optează pentru un număr mic de mese (3 sau 4), sugarul va primi, în plus, două sau, respectiv, o masă-gustare cu valoare calorică mai mică decît a meselor principale (eventual, o masă de fructe).

TABELUL XXI

Raportul dintre cantitatea medie de lapte necesară la o masă și vîrsta sugarului

Vîrsta	Cantitatea medie de lapte necesară la o masă
1— 2 săptămîni	57— 85
3 săptămîni — 2 luni	115—140
2— 3 luni	140—170
3— 4 luni	170—200
5—12 luni	200—225

Nota autorilor. Cantitatea de lapte la o masă depinde nu numai de vîrsta şi greutatea sugarului ci şi de numărul de mese pe zi. De asemenea, evaluarea cantităţii va fi larg individualizată.

ERATĂ

pag.	*rînd / coloană*	*în loc de :*	*se va citi :*
43	13 de jos / 2	neutralizați	neutralizanți
309	18/1	biliară	ciliară
397	tabel 94 (continuare) subsol	Se administrează Cefalosporină Aminoglicozid	[2] Se administrează [3] Cefalosporină [4] Aminoglicozid
419	8 de jos 10 de jos	A fost invocată germeni	[6] A fost invocată gemeni
535	Tabel IX coloana I rînd 1	Insulină	Inulină
555	17 de jos / 2	00,4	0,04
558	12/1	15 mg	1,5 mg
560	21 de jos	antipalurice	antipaludice

Plan editură: 5743. Tiraj: 14 100+80 ex. broşate. Coli de tipar: 36,25. Bun de tipar: 21.11.1978

Tiparul executat sub comanda
nr. 2090 la
Intreprinderea poligrafică
„13 Decembrie 1918".
str. Grigore Alexandrescu nr. 89—97
Bucureşti,
Republica Socialistă România